

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – INSTITUTO DE CIÊNCIAS  
AMBIENTAIS QUÍMICAS E FARMACÊUTICAS

CINTIA MARTINS COSTA

**DORAMECTINA: UM BREVE ESTUDO SOBRE SUA DEGRADAÇÃO  
EM ESTOQUE**

Diadema, 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – INSTITUTO DE CIÊNCIAS  
AMBIENTAIS QUÍMICAS E FARMACÊUTICAS

CINTIA MARTINS COSTA

**DORAMECTINA: UM BREVE ESTUDO SOBRE SUA  
DEGRADAÇÃO EM ESTOQUE**

Trabalho de conclusão da unidade  
curricular Projetos Dirigidos em  
Química, como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Química Industrial

Prof. Dr. MARCUS V. CRAVEIRO

Orientador

Diadema, 2021

## Ficha Catalográfica

Martins Costa, Cintia.

**Doramectina: Um breve estudo sobre sua degradação em estoque.** Cintia Martins Costa – Diadema, 2021.

Número de folhas f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Universidade Federal de São Paulo – *Campus* Diadema, 2013.

Orientador: Prof. Dr. Marcus V. Craveiro.

Co- Orientador: Daiane Cardozo

## **Dedicatória**

Dedico primeiramente a Deus, meu criador,  
A minha mãe e ao meu irmão por sempre me apoiarem.



## Agradecimentos

Agradeço a Deus por me capacitar e encorajar todos os dias em minha graduação na Universidade Federal de São Paulo - Unifesp. Agradeço as minhas amigas e amigos de graduação: Nádila Millan, Natália Nakayama, Thamires Pedralli, Carolina Mayumi e Caio Amaral que foram meus alicerces e muito mais que amigas (os), foram irmãs (ãos).

Agradeço aos meus colegas de trabalho pela colaboração e ajuda nas análises e principalmente a Carlos Saraiva e Jorge Dreher que foram meus grandes incentivadores e mentores na realização deste projeto.

Agradeço a cada professor da Unifesp que contribuiu no meu aprendizado, em especial ao meu orientador, Marcus Craveiro, por aceitar me orientar e pela paciência e competência com que conduziu este projeto.

## Resumo

O mercado nacional de produtos para saúde animal em 2018 rendeu um faturamento líquido de 5,9 bilhões de reais para o seguimento, sendo que a classe terapêutica dos antiparasitários obteve crescimento representativo de 6% entre os anos de 2014 a 2018, tornando-se uma classe importante para investimento de produto para a indústria farmacoquímica. O estudo da degradação dos princípios ativos é essencial para diminuir os prejuízos causados na formulação de produtos, pois o impacto financeiro é menor quando se utiliza a matéria prima degradada. Nesse sentido o presente trabalho consiste em realizar um breve estudo sobre a degradação da matéria prima doramectina medindo-se o seu teor após ser submetida a diferentes temperaturas de armazenagem (-20°C, 4°C, 25°C ambiente, 40°C e 50°C), bem como seu impacto no custo da produção de medicamentos que utilizem a mesma após seu período útil de utilização. Coletou-se uma amostra de um lote e em seguida dividiu-se em cinco vials, inseriu-se os mesmos em câmaras de refrigeração (-20°C, 4°C), câmara aquecimento (40°C), estufa (50°C) e exposição à temperatura ambiente. Ao total de três semanas (T1, T2 e T3) realizaram-se a análise dos teores de doramectina e os produtos de degradação de cada vial, semanalmente, por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Para o teor inicial ou T0 realizou-se as análises qualitativas/quantitativas antes do acondicionamento das amostras em diferentes temperaturas. Após as análises realizou-se estudo estatístico extrapolando-se os teores de doramectina pós-degradação utilizando a lei de velocidade de reação. Através deste estudo inferiu-se a degradação para longos períodos, uma vez que o período avaliado é curto para uma degradação considerável, verificando assim seu tempo de vida útil. A partir dos resultados obtidos dos teores de doramectina conclui-se que não houve diferenças significativas entre os valores de degradação para as diferentes temperaturas. Os valores dos teores da doramectina foram coerentes e de decaimento suave, sendo a ordem de velocidade de decaimento da reação igual a um. O resultado da extrapolação dos dados nos deu valores de teor de até 83%, considerando-se um tempo de armazenamento de dois anos. Considerando um exemplo de produção de um lote de 4.000 litros, podem-se calcular prejuízos de até R\$ 47 mil reais de gasto extra com doramectina.

## Abstract

The national market for animal health products in 2018 yielded net revenue of 5.9 billion reais for the follow-up, with the therapeutic class of antiparasitic agents having grown by 6% between the years 2014 to 2018, becoming an important class for product investment for the pharma-chemical industry. The study of the degradation of the active ingredients is essential to reduce the losses caused in the formulation of products, since the financial impact is less when using the degraded raw material. In this sense, the present work consists of carrying out a brief study on the degradation of doramectin raw material, measuring its content after being subjected to different storage temperatures ( $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$  ambient,  $40^{\circ}\text{C}$  and  $50^{\circ}\text{C}$ ), as well as its impact on the cost of producing drugs that use it after its useful period of use. A sample was collected from a batch and then divided into five vials, placed in refrigeration chambers ( $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ ), heating chamber ( $40^{\circ}\text{C}$ ), oven ( $50^{\circ}\text{C}$ ) and exposure to room temperature. For a total of three weeks (T1, T2 and T3) the analysis of doramectin levels and the degradation products of each road were performed weekly by high performance liquid chromatography (HPLC). For the initial content or T0, qualitative / quantitative analyzes were carried out before packing the samples at different temperatures. After the analyzes, a statistical study was carried out, extrapolating the levels of post-degradation doramectin using the reaction speed law. Through this study, the degradation for long periods was inferred, since the evaluated period is short for a considerable degradation, thus verifying its useful life. From the results obtained from the doramectin levels it is concluded that there were no significant differences between the values of degradation for the different temperatures. The doramectin content values were coherent and smoothly decayed, with the order of reaction decay speed equal to one. The results of extrapolating the data gave us content values of up to 83%, considering a storage time of 2 years. Considering an example of producing a batch of 4,000 liters, it is possible to calculate losses of up to R \$ 47 thousand reais in extra spending on doramectin.

## Sumário

Dedicatória .....	4
Agradecimentos .....	5
Resumo.....	6
Abstract .....	7
Lista de figuras.....	9
Lista de tabelas.....	16
1. Introdução .....	17
1.1 Mercado pecuário .....	17
1.2 Antiparasitários ou parasitocidas .....	19
1.3 Avermectinas.....	20
1.3.1 Doramectina .....	23
1.4 Estabilidade / Lei velocidade da reação .....	28
2. Objetivos .....	30
2.1 Objetivo geral .....	30
2.2 Objetivos específicos.....	30
3. Materias e Métodos .....	31
3.1 Materiais .....	31
3.2 Método .....	31
4. Resultados e Discussão .....	34
4.1 Parâmetros analíticos.....	34
4.1.1 Precisão .....	35
4.1.2 Seletividade .....	39
4.2 Lei de velocidade de reação/extrapolação dos teores.....	41
4.3 Impactos financeiros .....	48
5. Conclusão .....	50
6. Referências.....	54
7. Anexos (figuras, cromatogramas, espectros, etc.).....	56

## Lista de figuras

Figura 1: Gráfico da representatividade por espécie no Mercado Nacional de produtos para saúde animal.

Figura 2: Gráfico da representatividade dos medicamentos por grupo.

Figura 3: Estrutura geral das avermectinas.

Figura 4: Estruturas da Abamectina, Doramectina, Emamectina, Eprinomectina, Ivermectina e Selamectina.

Figura 5: Cromatograma do padrão de abamectina.

Figura 6: Estruturas da 22-hidro-23-metoxidoramectina aglicona, doramectina monossacarídea, 2-epidoramectina e  $\Delta^{2,3}$  doramectina.

Figura 7: Foto das amostras doramectina para T0.

Figura 8: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 1 (tomada 1 de 2).

Figura 9: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 1 (tomada 1 de 2).

Figura 10: Foto das amostras doramectina para T0, T1 e T2, respectivamente.

Figura 11: Cromatograma pré run padrão 1 de doramectina para o tempo inicial.

Figura 12: Cromatograma padrão 1 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 1 de 3).

Figura 13: Cromatograma padrão 1 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 2 de 3).

Figura 14: Cromatograma padrão 1 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 3 de 3).

Figura 15: Cromatograma padrão 2 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 1 de 3).

Figura 16: Cromatograma padrão 2 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 2 de 3).

Figura 17: Cromatograma padrão 2 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 3 de 3).

Figura 18: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 1 (tomada 1 de 2).

Figura 19: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 1 (tomada 2 de 2).

Figura 20: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 2 (tomada 1 de 2).

Figura 21: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 2 (tomada 2 de 2).

Figura 22: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 3 (tomada 1 de 2).

Figura 23: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 3 (tomada 2 de 2).

Figura 24: Cromatograma solução controle padrão 1 de doramectina para o tempo inicial.

Figura 25: Cromatograma branco para o tempo inicial.

Figura 26: Cromatograma pré run padrão 1 de doramectina após uma semana.

Figura 27: Cromatograma padrão 1 de doramectina após uma semana (triplicata 1 de 3).

Figura 28: Cromatograma padrão 1 de doramectina após uma semana (triplicata 2 de 3).

Figura 29: Cromatograma padrão 1 de doramectina após uma semana (triplicata 3 de 3).

Figura 30: Cromatograma padrão 2 de doramectina após uma semana (triplicata 1 de 3).

Figura 31: Cromatograma padrão 2 de doramectina após uma semana (triplicata 2 de 3).

Figura 32: Cromatograma padrão 2 de doramectina após uma semana (triplicata 3 de 3).

Figura 33: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2). Temperatura -20°C.

Figura 34: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2). Temperatura -20°C.

Figura 35: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2). Temperatura -20°C.

Figura 36: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2). Temperatura -20°C.

Figura 37: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2). Temperatura -20°C.

Figura 38: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2). Temperatura -20°C.

Figura 39: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2). Temperatura 4°C.

Figura 40: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 41: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 42: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 43: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 44: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 45: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 46: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 47: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 48: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 49: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 50: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 51: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 52: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 53: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 54: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 55: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 56: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 57: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 58: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 59: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 60: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 61: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.



Figura 62: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 63: Cromatograma solução controle padrão 1 de doramectina após uma semana.

Figura 64: Cromatograma branco após uma semana.

Figura 65: Cromatograma pré run padrão 1 de doramectina após duas semanas.

Figura 66: Cromatograma padrão 1 de doramectina após duas semanas (triplicata 1 de 3).

Figura 67: Cromatograma padrão 1 de doramectina após duas semanas (triplicata 2 de 3).

Figura 68: Cromatograma padrão 1 de doramectina após duas semanas (triplicata 3 de 3).

Figura 69: Cromatograma padrão 2 de doramectina após duas semanas (triplicata 1 de 3).

Figura 70: Cromatograma padrão 2 de doramectina após duas semanas (triplicata 2 de 3).

Figura 71: Cromatograma padrão 2 de doramectina após duas semanas (triplicata 3 de 3).

Figura 72: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura -20°C.

Figura 73: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura -20°C.

Figura 74: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura -20°C.

Figura 75: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura -20°C.

Figura 76: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura -20°C.

Figura 77: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura -20°C.

Figura 78: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 79: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 80: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 81: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 82: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 83: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

Figura 84: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 85: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 86: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 87: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 88: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 89: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

Figura 90: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 91: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 92: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 93: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 94: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 95: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

Figura 96: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 97: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 98: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 99: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 100: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 101: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.

Figura 102: Cromatograma solução controle padrão 1 de doramectina após duas semanas.

Figura 103: Cromatograma branco após duas semanas.

## Lista de tabelas

Tabela 1: Condições cromatográficas.

Tabela 2: Resultados dos teores dos padrões de doramectina.

Tabela 3: Resultados dos teores das amostras de doramectina.

Tabela 4: Resultados do cálculo do coeficiente de variação dos teores de doramectina.

Tabela 5: Valores de concentração de doramectina para o cálculo do Ln e do inverso da concentração.

Tabela 6: Valores dos coeficientes de determinação ( $R^2$ ) dos gráficos do Ln e do inverso da concentração.

Tabela 7: Valores das concentrações para períodos (meses) distintos de armazenamento.

Tabela 8: Resultados do custo com doramectina na produção hipotética de um lote de 4.000 l, considerando os teores para os períodos 6, 12 e 24 meses.

## 1. Introdução

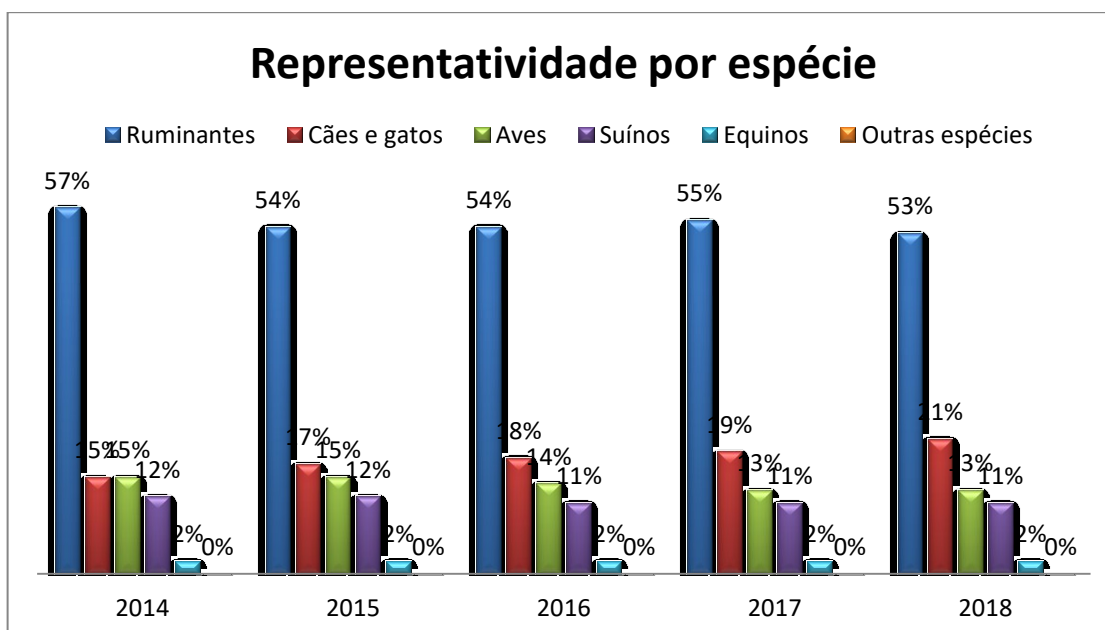
### 1.1 Mercado pecuário

A química possui uma enorme função de servir a sociedade para que melhores resultados sejam alcançados em diversas áreas: síntese de novos ativos farmacêuticos, desenvolvimento de novos materiais, etc.

O Brasil é um país de grandes riquezas naturais que nos servem de insumo para obtermos uma variedade de compostos químicos, além de enorme potencial agropecuário para produção de grãos (como soja) ou criação de animais (como bois) que abastecem milhões de brasileiros e até estrangeiros. De acordo com o IBGE (Censo 2017), o Brasil possui cerca de 255 mil unidades de estabelecimentos agropecuários com bovinos, que somam um total de aproximadamente 172 milhões de cabeças de bovinos. [1]

Diante desses números, o mercado nacional de produtos para saúde animal manteve-se aquecido para este seguimento, como mostra a figura 1, o resultado de representatividade por espécie de 2014 a 2018, a espécie dos ruminantes representa quase 40% a mais que as outras espécies, de acordo com Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Animal (SINDAN)[2]:

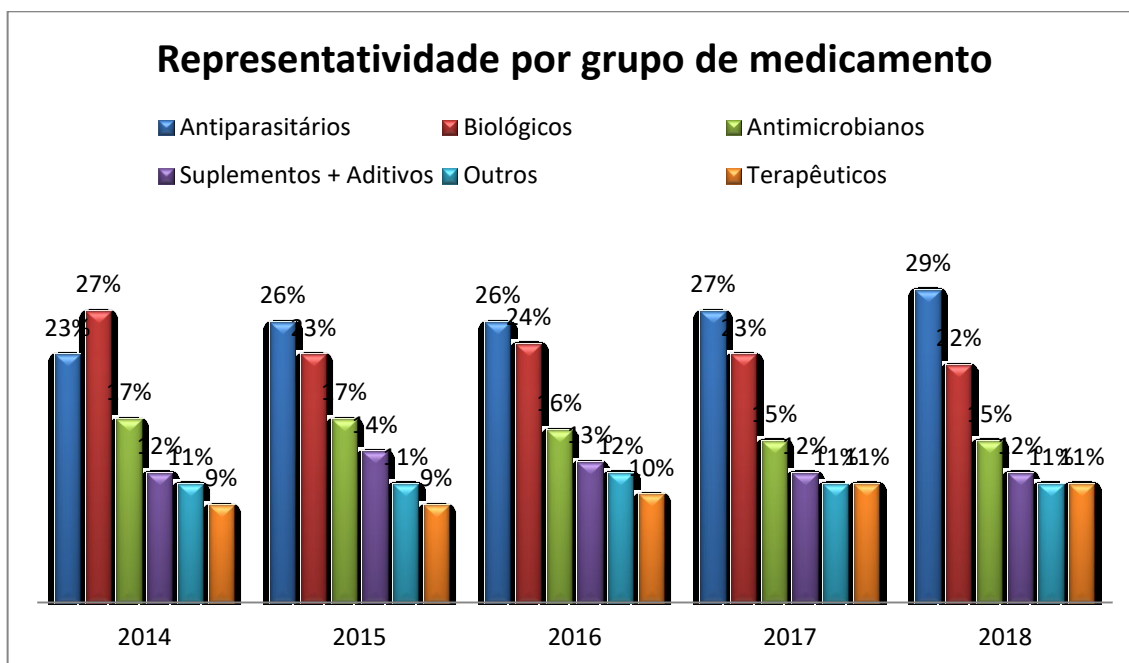
Figura 1: Gráfico da representatividade por espécie no Mercado Nacional de produtos para saúde animal.



Estes resultados renderam faturamento líquido para indústria veterinária em 2018 de R\$ 5,9 bilhões, contra R\$ 5,4 bilhões faturados em 2017. Crescimento este que acompanha a evolução do mercado veterinário que mesmo com seu pior resultado 0,6% de evolução em 2016, mas que em 2017 apresentou um crescimento representativo do setor indo para 8,5% e em 2018 para 9,6%. [2]

A figura 2 ilustra dados de representatividade dos grupos terapêuticos, dados estes extraídos do SINDAN, onde foram listados seis grupos sendo eles: antiparasitários, biológicos, antimicrobianos, suplementos e aditivos, outros e terapêuticos. Sendo o de maior destaque o grupo dos antiparasitários, que de 2014 a 2018 obteve 6% de crescimento em representatividade, como ilustrado:

Figura 2: Gráfico da representatividade dos medicamentos por grupo.



O grupo que se destacou no período abordado na figura 2 foi dos antiparasitários ele é composto por substâncias farmacêuticas utilizadas no tratamento/combate de ectoparasitas (parasitas externos) e endoparasitas (parasitas internos). Já o segundo grupo, dos biológicos, foi perdendo em representatividade no mesmo período, este grupo contempla produtos terapêuticos obtidos a partir de organismos vivos ou derivados, como soros e vacinas. O grupo dos antimicrobianos permaneceu praticamente constante em representatividade, são substâncias que inibem ou destroem o crescimento de microrganismos, pode ser subdivididos em duas classes: antibióticos (quando produzidos por espécies de microrganismos) e quimioterápicos (produzidos de forma sintética).

Os três últimos grupos também mantiveram representatividade quase que constante entre 2014 a 2015, são eles: grupo dos suplementos e aditivo composto pelos tônicos e fortificantes, utilizados no restabelecimento e reestruturação do estado geral do animal, grupo outros se encontram vários tipos de produtos, como suplementos nutricionais e embelezadores e por último o grupo dos terapêuticos que são substâncias químicas utilizadas na prevenção/tratamento de doenças como sintomas inflamatórios ou tratamentos endócrinos.[3]

## **1.2 Antiparasitários ou parasiticidas**

A classe dos antiparasitários ou parasiticidas são medicamentos cuja função é deter ou prevenir a ação dos parasitas. [4]

Os parasitos ou parasitas são organismos de forma cilíndrica com achatamentos em seus extremos e com cobertura protetora cuticular, eles se alimentam de outro organismo (denominado hospedeiro) de forma forçada. De acordo com sua localização podem ser caracterizados como endoparasitas (alojamento interno) ou ectoparasitas (alojamento externo). [5]

Os endoparasitas como os nematódeos gastrointestinais são uma espécie de parasita que causam doenças parasitárias com alto índice de morbidade, mas baixa mortalidade. Eles são responsáveis pela diminuição da capacidade reprodutiva e atraso no crescimento dos bovinos e influenciam na baixa produtividade de leite e carne. O efeito de infecções causadas por nematódeos gastrintestinais depende da espécie do parasita e do nível de parasitismo, que por sua vez são influenciados por fatores como condição climática, tipo de sistema de produção, raça, idade, manejo e estado nutricional. [5][6]

Ectoparasitas, como os carrapatos, que se alimentam do sangue sugado do hospedeiro, compreendem danos como perda de peso, depreciação do couro (no caso dos bovinos), transmissão de patógenos, além de lesões que expõem os animais a infecções secundárias.[6]

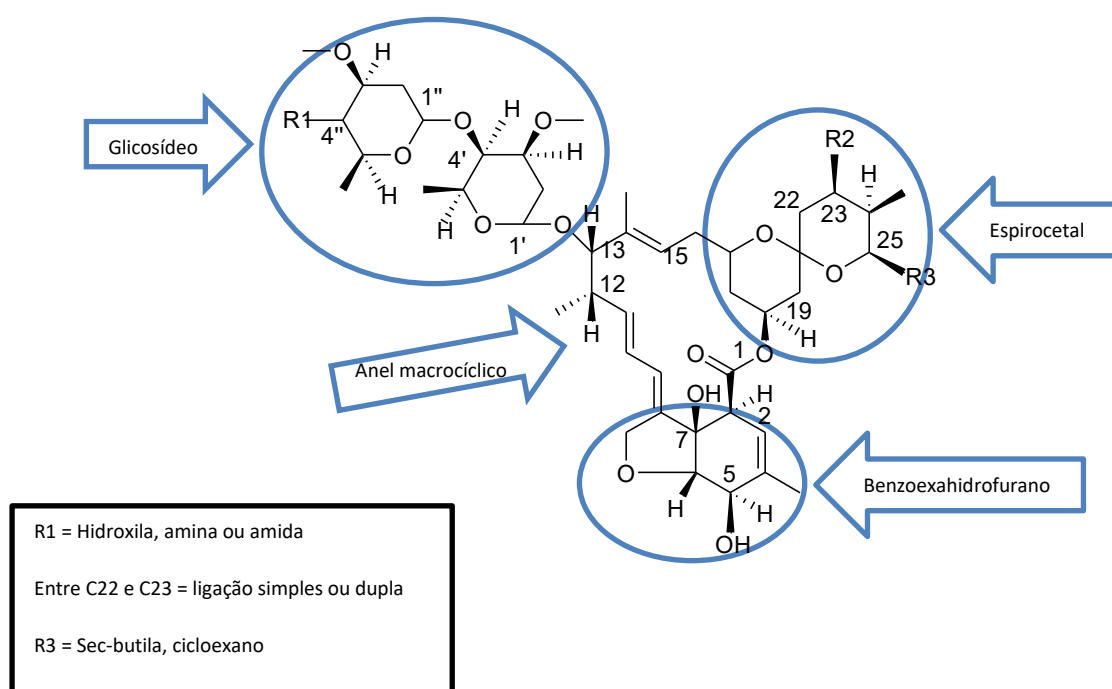
### 1.3 Avermectinas

Pensando em eliminar as doenças e efeitos negativos causados pela ação dos parasitas, a medicina veterinária vem investindo em prevenção através do uso de parasiticidas a base dos derivados da avermectina.

As avermectinas são lactonas macrocíclicas isoladas do caldo da fermentação das bactérias de solo, chamadas de actinomicetos do gênero *Streptomyces Avermitilis*. [7]

Abamectina (ABA), doramectina (DOR), emamectina (EMA), eprinomectina (EPR), ivermectina (IVE) e selamectina (SEL) fazem parte da família das avermectinas que possuem substituintes glicosídeos no carbono 13. Além de possuírem anéis macrocíclicos, grupo espirocetal e anel benzoexahidrofurano, como demonstrado na figura 3. [8].

Figura 3: Estrutura geral das avermectinas. [9]



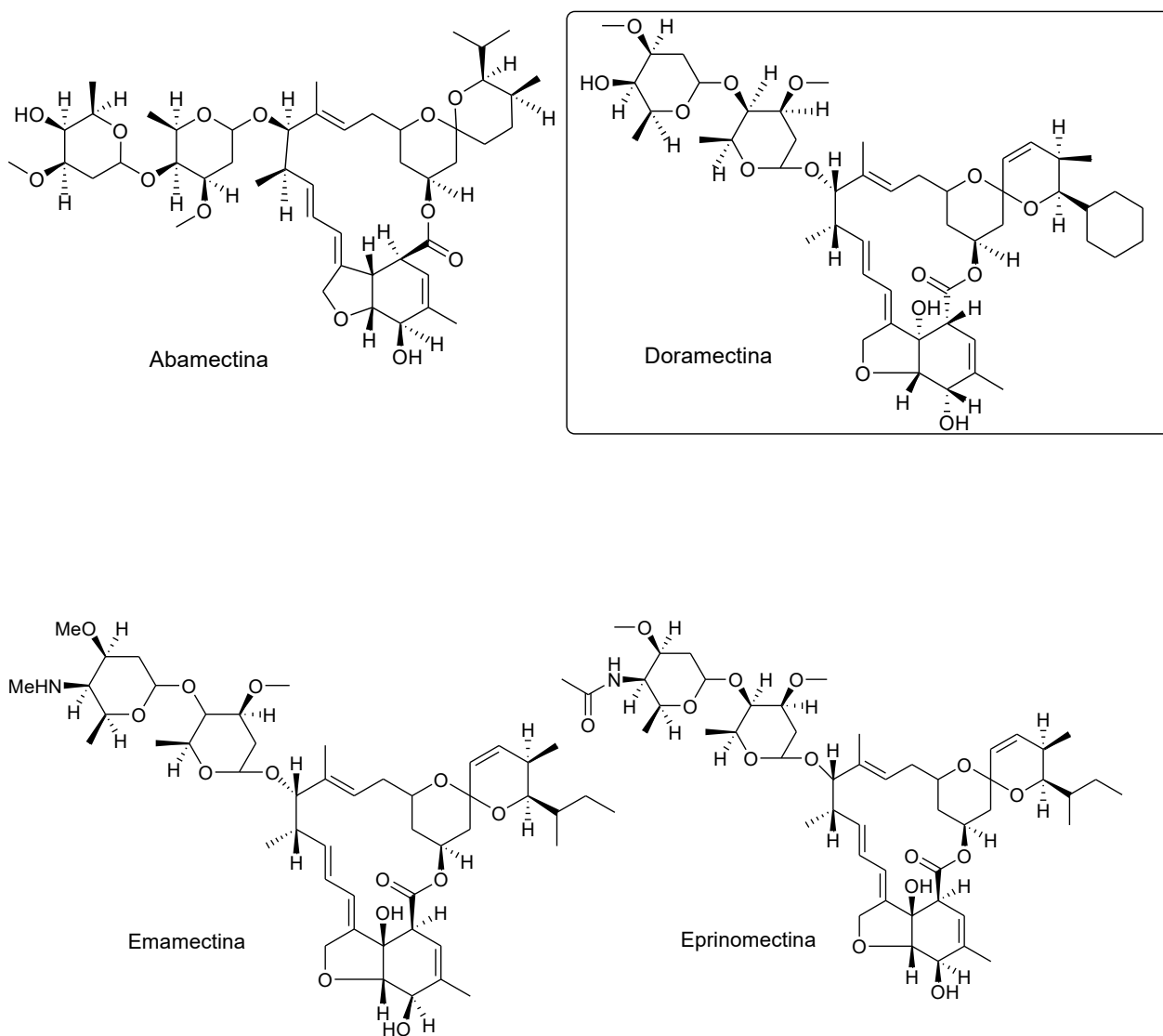
A ABA, DOR e IVER possuem em suas estruturas basicamente átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio. Enquanto que a EMA, EPR e SEL além dos anteriores possuem o átomo de nitrogênio. No caso da EMA um grupo OH foi substituído pelo grupo nitrogenado

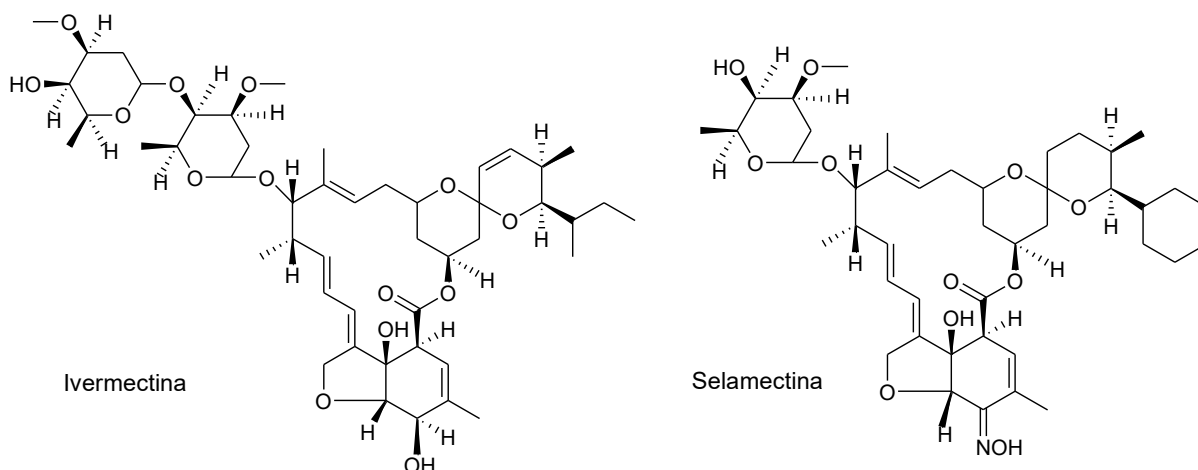


da metilamina, EPR pela acetilamina e a SEL pela oxima. Essas substituições atribuem diferentes funções as avermectinas como: inseticidas ou parasiticidas. [10]

A figura 4 abaixo demonstra cada uma das seis avermectinas:

Figura 4: Estruturas da Abamectina, Doramectina, Emamectina, Eprinomectina, Ivermectina e Selamectina.

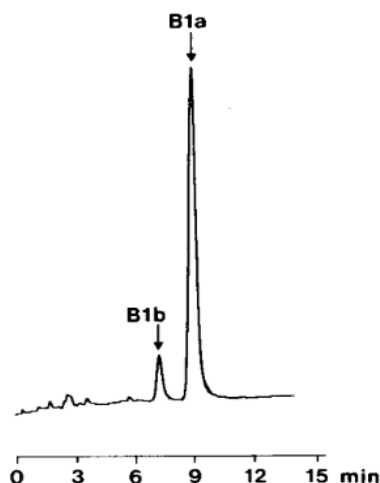




De acordo com SILVA[11] da fermentação da *S. Avermitilis* geram-se oito tipos de avermectinas: “A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a e B2b. Os tipos A2a, B1a e B2a são produzidos em maiores quantidades. Os compostos do tipo 1 possuem dupla ligação entre os carbonos 22 e 23, os do tipo 2 possuem ligação simples; o grupo “a” apresenta um substituinte secbutila ( $C_4H_9$ ) ligado ao carbono 25 e o grupo “b” possui um hidrogênio. As avermectinas B1a são as mais importantes devido ao amplo espectro do composto que atinge grande parte dos parasitos . Em escala industrial a separação dos grupos B1a e B1b é inviável, dessa forma os produtos comerciais são uma mistura 90% do grupo a e 10% do grupo b, sendo a atividade biológica desses homólogos quase idêntica.”

A figura 5 ilustra um exemplo de cromatograma dos homólogos B1a e B1b, referente a um padrão de abamectina:

Figura 5: Cromatograma do padrão de abamectina.[12]



Um outro grupo existente de lactonas macro cíclicas é o da milbemicinas ou nemodectinas, elas são originadas da bactéria *S. cyanogrise* e *S. hygroscopicus* e possui como derivado a moxidectina, essa não possui sacarídeos como substituintes e é largamente utilizada como princípio ativo para inseticidas. [10]

### 1.3.1 Doramectina

A doramectina, conhecida por definição como: 25-cicloexilavermectina B1, é derivada quimicamente da avermectina A1a (52-ciclohexil-5-odimetil 1-metilpropil). [5]

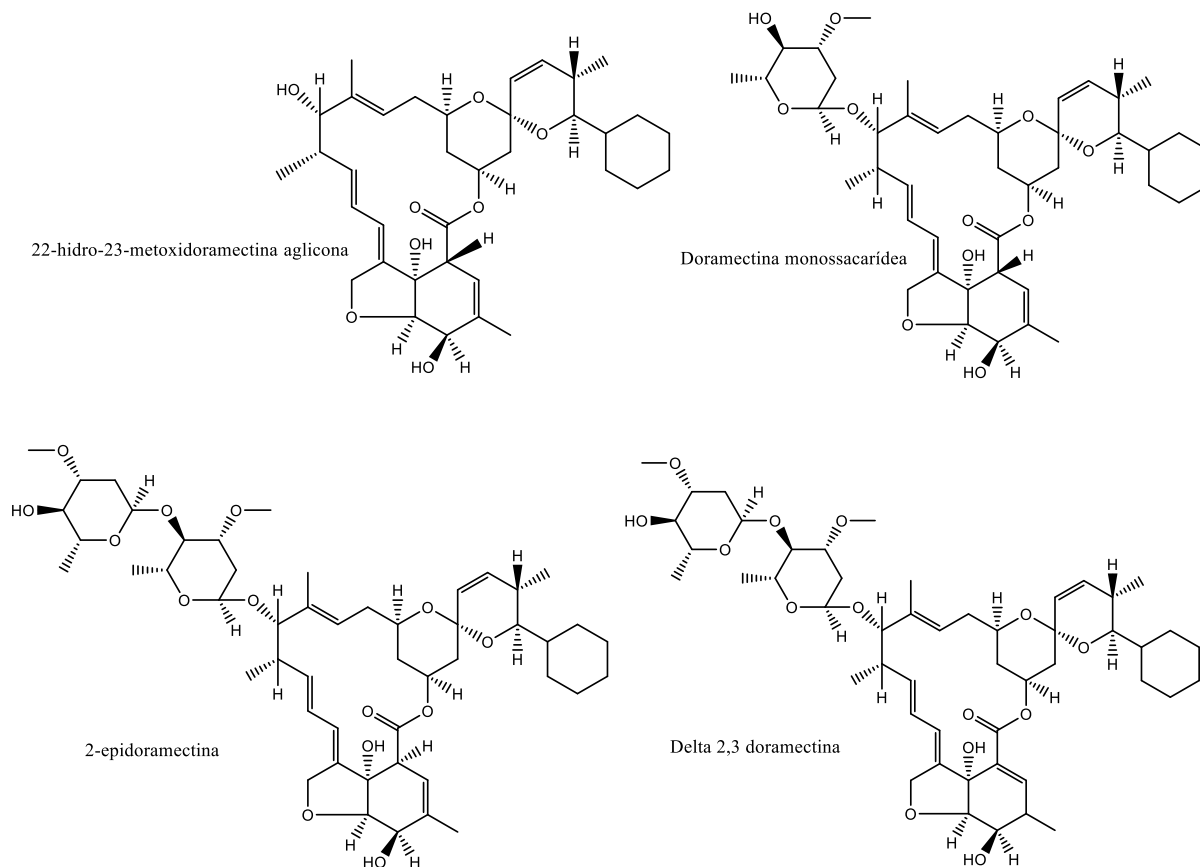
Na indústria farmacêutica é classificada como princípio ativo, utilizada como matéria-prima na formulação de medicamentos.

A doramectina tem caráter lipofílico com grupo cicloexila no carbono de posição 25, caráter este que confere maior afinidade pelo tecido adiposo do animal, fígado e órgão de metabolização desse composto, além de tornar sua liberação lenta. Sua atividade biológica concentra-se na potencialização da liberação do GABA(ácido amino butírico), este tem como função inibir a ação do glutamato (aminoácido neurotransmissor excitatório) através dos canais de cloro, promovendo a permeabilidade dos íons cloreto e hiperpolarização das células nervosas e musculares, causando paralisia e morte dos parasitos (as). [13][14]

De acordo com estudo de MOORE[15] e MARIA [16], produtos comerciais a base de doramectina, utilizados no tratamento de ectoparasitas ou endoparasitas, geram impactos negativos aos organismos terrestres e aquáticos, pois grande parte dos fármacos é excretada diretamente no meio ambiente sem ser metabolizada, estes podem se disseminar nas águas e solos, contaminando os organismos e as plantas.

O estudo de Moore fez ensaios de degradação da doramectina em meio ácido ( $H_2SO_4$  e MeOH ou MeCN) e básico(KOH e MeOH/ $H_2O$ ). Nesses ensaios as proporções e tempos de reação foram variados e obteve-se produtos de degradação como: 22-hidro-23-metoxidoramectina aglicona, doramectina monossacarídea (meio ácido); 2-epidoramectina e  $\Delta^{2,3}$  doramectina (meio básico). A figura 6 abaixo ilustra esses produtos: [15]

Figura 6: Estruturas da 22-hidro-23-metoxidoramectina aglicona, doramectina monossacarídea, 2-epidoramectina e  $\Delta^{2,3}$  doramectina.



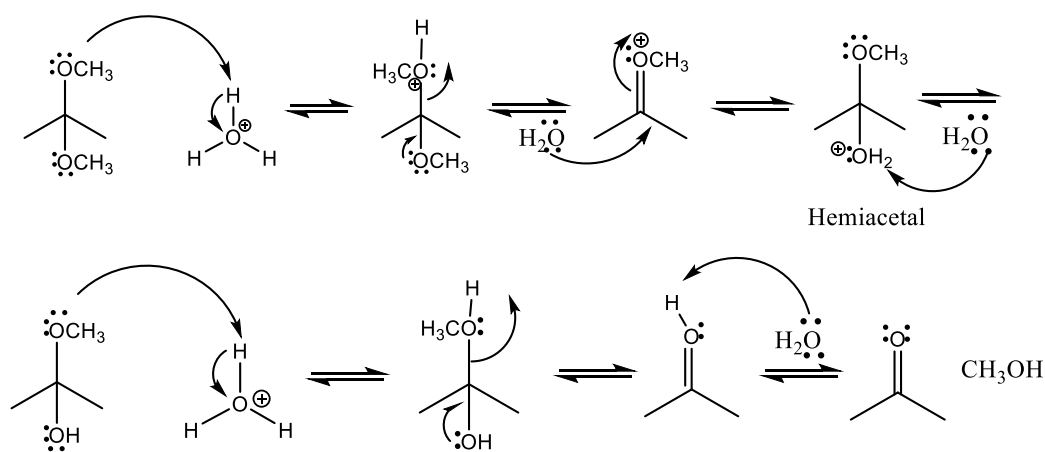
Como matéria prima em estoque o princípio ativo sofre degradação por oxidação. A estrutura da molécula da doramectina possui ligações duplas, grupos éster, hidroxila e éter. As ligações duplas, éster e hidroxila são os mais reativos devido ao seu caráter nucleofílico (doador de elétrons).

A hidrólise de acetais, em meio ácido, gera produtos como álcool, aldeído ou cetona, de acordo com MOORE[15] a doramectina quando submetida a condições ácidas produz a doramectina monossacarídea, até chegar a doramectina aglicona (figura 6).

A reação de hidrólise de acetais se inicia com a protonação de um dos oxigênios do acetal gerando um bom grupo de partida (álcool). Este grupo é eliminado com auxílio do par de elétrons do outro oxigênio gerando um intermediário carbonílico do tipo oxônio. Este intermediário é atacado pela molécula de água e tem um próton abstraído, formando o intermediário hemiacetal. Em seguida, há uma sequência de equilíbrios de protonação entre os

oxigênios (prototopismo) que gera novamente um álcool como um bom grupo de partida. Ao eliminar este grupo e após desprotonação, a função carbonílica é gerada (produto 1) [17].

Esquema 1: Reação da hidrólise de acetal.



A epidoramectina é resultado da enolização em meio básico pela abstração do próton  $\alpha$ -carbonílico.

A molécula da doramectina é muito funcionalizada, havendo possibilidade de outras transformações como a hidratação de alkenos, epoxidação e hidrólise de éster que apesar de não terem sido detectados em estudos de degradação, descrevemos abaixo (de forma genérica) estas transformações.

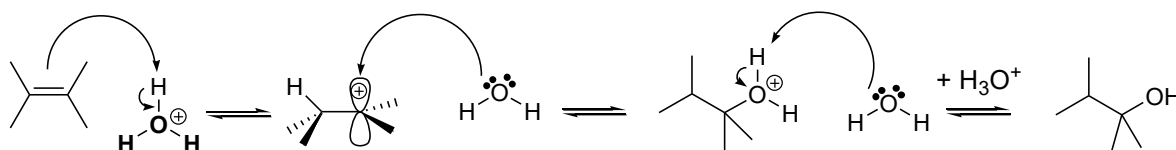
Reação de hidratação de alkenos (reação de adição eletrofílica), por exemplo, levam a formação de álcoois, em meio ácido. Neste caso os elétrons da ligação dupla atacam um dos hidrogênios do íon hidrônio (molécula da água que foi protonada pelo ácido) formando um carbocátion. A adição desse hidrogênio segue a regra de Markovnikov, onde o mesmo é inserido no carbono mais hidrogenado, no entanto para a molécula do esquema abaixo (2,3 dimetil- 2 - buteno) os carbonos das ligações duplas não são hidrogenados e portanto a regioseletividade para esta reação não existe, pois a preferência do hidrogênio será a mesma para ambos os carbonos da ligação dupla.

Uma vez que o hidrogênio tenha se inserido em um dos carbonos, de hibridização  $\text{sp}^2$ , o outro é atacado pela molécula de água por um dos dois lados com lobo deficiente de

elétrons. Um álcool protonado é formado, sendo o mesmo atacado pela molécula de água na remoção do próton, formando assim um álcool (produto 2).

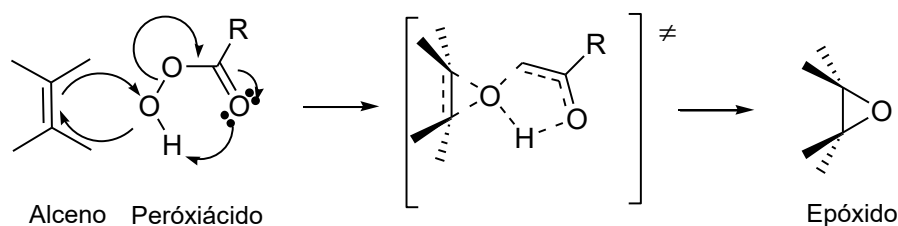
De acordo com BRUICE [18] a etapa de adição do eletrófilo é lenta, enquanto que adição do nucleófilo é rápida. Esta reação só ocorre em meio ácido porque a ligação O-H é muito forte e a água é um ácido muito fraco para ser um eletrófilo para a mesma.

Esquema 2: Reação de adição eletrofílica em alcenos.



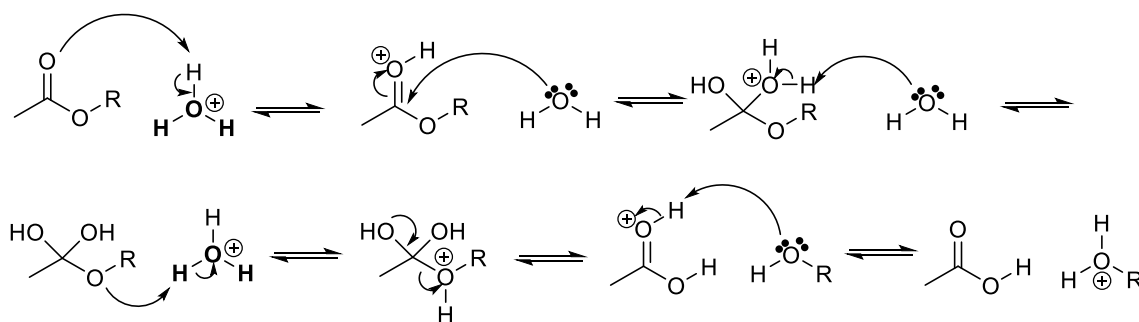
Os alcenos também podem ser oxidados, formando epóxidos (produto 3), mas para esta formação é necessário um peroxiácido (solução diclorometano ou clorofórmio). De acordo com BRUICE [18] o mecanismo de oxidação ocorre da seguinte forma: o átomo de oxigênio do grupo OH do peroxiácido aceita um par de elétrons da ligação  $\pi$  do alceno, provocando uma quebra heterolítica (oxigênio mais eletronegativo fica com o par de elétrons) da ligação O-O, a ligação O-O é considerada fraca devido a deslocalização dos elétrons no grupo carbonílico. Os elétrons remanescentes no oxigênio da carbonila quando as ligações O-H são rompidas se adicionam ao carbono do alceno, que se torna deficiente em elétrons quando a ligação  $\pi$  é rompida. A reação ocorre em apenas uma etapa, ou seja, é concertada e por esse motivo a ligação C-C não pode girar tornando a reação estereoespecífica. Um alceno cis dará um epóxido cis, por exemplo.

Esquema 3: Reação de oxidação de alcenos.



No caso da hidrólise do éster, o mecanismo é dividido em seis etapas: a primeira é a ativação da carbonila com a protonação do oxigênio carbonílico pelo ácido. A segunda etapa do mecanismo ocorre o ataque do nucleófilo ( $\text{H}_2\text{O}$ ) formando o intermediário tetraédrico protonado, na terceira a água inserida sofre desprotonação pela água formando um diol e em seguida na quarta etapa o grupo O-R é protonado. Na quinta etapa o grupo O-R protonado, por ser uma base mais fraca que o grupo  $\text{OH}^-$ , torna-se um bom grupo de partida sendo eliminado com a formação do composto carbonílico protonado. Na sexta e última o grupo O-R protonado abstrai um hidrogênio do oxigênio carbonílico, formando assim o ácido carboxílico (produto 4)[17]. De acordo com Constantino [19] a hidrólise de éster é favorecida com aquecimento prolongado e quantidade expressiva de catalisador ácido.

Esquema 4: Reação da hidrólise de éster.



O grupo álcool pode sofrer oxidação com o ar, de acordo com CLAYDEN [20], como exemplo, temos a oxidação do etanol que com ajuda de micro organismos é oxidado a ácido acético (ácido carboxílico). Uma outra opção de oxidação de álcoois seria com auxílio do ácido crômico, que transforma um álcool primário em aldeído e secundário em cetona, respectivamente [17].

Um quinto produto que pode ser formado são os hidroperóxidos, eles são o resultado da autooxidação de ligações duplas de compostos orgânicos quando expostos a um agente oxidante. De acordo com SIMIC [21] na autooxidação de compostos orgânicos, como ácidos insaturados (Exemplo oleato), ocorre a formação de um radical do composto através da extração do hidrogênio do carbono alílico do composto adjacente, quando esta extração ocorre o compartilhamento dos elétrons desemparelhados do radical alila por dois carbonos, ou seja gerando a ressonância do mesmo. Dessa ressonância o oxigênio molecular ataca um dos carbonos formando o hidroperóxido.

## 1.4 Estabilidade / Lei velocidade da reação

Estudos de estabilidade do produto final são obrigatoriamente realizados pelas indústrias farmacêuticas para estipular o prazo de validade do mesmo, bem como acompanhar/avaliar a instabilidade do teor do(s) princípio(s) ativo(s) presentes no medicamento.[22]

De acordo com SANTOS[23] a forma mais compreendida de instabilidade é a diminuição do princípio ativo, que decorre de uma reação química, que por sua vez resulta na diminuição de potência e qualidade do produto.

Santos ainda define estabilidade química “como a capacidade de uma substância manter suas características químicas dentro dos valores legislados”, podendo-se recorrer a princípios da cinética ou mecanismos de estudo da degradação do fármaco.

Uma determinação importante que avalia a diminuição do princípio ativo é a ordem da reação que está relacionada à Lei de velocidade da reação, onde se estuda as eventuais tendências cinéticas de degradação dos reagentes. Para cada comportamento da decomposição existe uma ordem, elas estabelecem o comportamento em todos os estágios da reação:

$$\text{Velocidade de desaparecimento do reagente } X = k [\text{reagente } x]^1 \quad (\text{primeira ordem})$$

Equação 1

$$\text{Velocidade de desaparecimento do reagente } X = k [\text{reagente } x]^2 \quad (\text{segunda ordem})$$

Equação 2

$$\text{Velocidade de desaparecimento do reagente } X = k \quad (\text{ordem zero})$$

Equação 3

Onde K = constante de velocidade. A constante de velocidade não é dependente da concentração, mas sim da temperatura.



A reação de primeira ordem tem a velocidade de desaparecimento proporcional à primeira potência da concentração, a de segunda ordem tem a velocidade de desaparecimento proporcional à segunda potência da concentração e para a ordem zero não existe proporcionalidade da velocidade com a concentração, pois ela não depende da concentração.[24]

De acordo com ATKINS: “A lei de velocidade é uma lei empírica, ou seja, ela é característica da reação determinada experimentalmente e não pode, em geral, ser escrita a partir da estequiometria da reação da equação química da reação”[24]

Para confirmar a ordem de velocidade da reação avalia-se o coeficiente de correlação ( $R^2$ ) à partir da plotagem de gráficos do Ln da concentração versus tempo e do inverso da concentração versus o tempo. Se o coeficiente de correlação para o gráfico do Ln da concentração for próximo à 1 temos uma reação de ordem um, ou se o coeficiente mais próximo à um for o do gráfico do inverso da concentração, temos uma equação de ordem dois.[24]

Para descobrir a concentração ou teor, no período requerido, de uma reação de ordem um utiliza-se a seguinte fórmula [24]:

$$[A]_t = [A]_0 e^{-kt}$$

Equação 4

Para reação de ordem dois utiliza-se a seguinte:

$$[A]_t = [A]_0 / (1 + kt[A]_0)$$

Equação 5

Sendo:

$[A]_0$  = concentração/teor do princípio ativo no período inicial do estudo

$[A]_t$  = concentração/teor do princípio ativo no tempo requerido do estudo, após o inicial

k = coeficiente angular da equação da reta obtida no gráfico

t = período de armazenamento

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo geral**

O objetivo geral do presente estudo consistiu em monitorar o comportamento da degradação da doramectina em estoque.

### **2.2 Objetivos específicos**

Como objetivos específicos o presente estudo consistiu em obter/quantificar os teores de doramectina, semanalmente, à diferentes condições de temperatura ( $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $40^{\circ}\text{C}$  e  $50^{\circ}\text{C}$ ). Após quantificar os teores, calculou-se a Lei de Velocidade de Reação para desenvolvimento de estudo estatístico. Este consistiu em extrapolar os dados e estimar a degradação a longo prazo. Como resultado final, à partir dos resultados da extrapolação, demonstrar impacto financeiro da produção de produtos que utilizem a matéria prima degradada.

### 3. Materias e Métodos

#### 3.1 Materiais

- ✓ Cromatógrafo líquido alta eficiência – HPLC Agilent modelo 1260;
- ✓ Coluna Lichrospher 100, RP-18, 5µm, 4mmx250mm (Agilent Technologies, Cat. N°: 1.50995.0001) Merck (fase reversa);
- ✓ Balança eletrônica semi-analítica Metler Toledo modelo XP-205 (faixa trabalho 5,0 mg – 200,0g);
- ✓ Estufa à vácuo Binder modelo VED-53;
- ✓ Câmara climática constante Binder 1020L;
- ✓ Ultrasson Alpax;
- ✓ Balões volumétricos 50 mL;
- ✓ Espátula;
- ✓ Seringas 5mL com filtro acoplado 0,45µm;
- ✓ Vials de vidro transparente para inserir amostras para exposição temperatura;
- ✓ Vials de vidro âmbar 1,5mL para HPLC;
- ✓ Padrão doramectina Sigma Aldrich teor 98,1%;
- ✓ Doramectina LIVZON;
- ✓ Acetonitrila grau HPLC Merck;
- ✓ 2- propanol grau HPLC Merck;
- ✓ Metanol grau HPLC Merck;
- ✓ Água ultrapura (Milli-Q).

#### 3.2 Método

O método utilizado para a qualificação/quantificação da doramectina foi o T.03.03-04 – Doramectina substância ativa da Farmacopéia Européia. Iniciou-se as análises com o preparo dos padrões, pesou-se 50mg (+/- 1mg) do padrão de doramectina Sigma Aldrich (teor 98,1%) em um balão volumétrico de 50mL, dissolveu-se com 2-propanol para 50mL, colocou-se em banho de ultrassom por 10 minutos, até total dissolução do material. Sendo pesado em duplicata (P1 e P2).

As amostras pesou-se em triplicata (P1, P2 e P3), aproximadamente, 50mg (+/- 1mg) de doramectina (lote amostra doramectina LIVSON) em balões volumétricos de

50mL, dissolveu-se com 2-propanol para 50mL, colocou-se em banho de ultrassom por 10 minutos.

Para a inserção dos padrões e amostras no cromatógrafo, filtrou-se as soluções com seringas 5mL com filtro acoplado 0,45 $\mu$ m e inseriu-se em *vials* de vidro âmbar 1,5mL para HPLC. Em seguida inseriu-se os *vials* no cromatógrafo e programou-se injeções em duplicata para os padrões e em triplicata para as amostras.

Na tabela X abaixo seguem as condições cromatográficas, sendo a cromatografia de partição (líquido-líquido), ou seja, a separação da coluna é baseada nos diferentes coeficientes de partição (solubilidade) dos componentes da mistura entre dois solventes sendo um da coluna (apolar – RP-18) e o outro da fase móvel (polar)[25]:

Tabela 1: Condições cromatográficas.

Condições cromatográficas	
Coluna	Lichrospher 100, RP-18, 5 $\mu$ m, 4mmx250mm (Agilent Technologies, Cat. N°: 1.50995.0001) Merck
Fluxo	1,0 mL/minuto
Volume de injeção	10,0 $\mu$ L
Comprimento de onda	245 nm
Temperatura da coluna	40°C
Fase móvel	Acetonitrila: Metanol: Água (53: 35: 12) - gradiente
Tempo de retenção	Doramectina aproximadamente 8 minutos

Após realizar-se a primeira análise (T0), acondicionou-se as amostras em *vials* de vidro (vide figura 7) e fechadas com tampa de borracha e lacrou-se com *flip* metálico.

Figura 7: Foto das amostras doramectina para T0.



Os *vials* submetidos as temperaturas  $-20^{\circ}\text{C}$  e  $4^{\circ}\text{C}$  foram acondicionados em refrigeradores que estavam pré-programados com as referidas temperaturas. O *vial* submetido a temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$  foi acondicionado em prateleira do laboratório, sendo a temperatura do mesmo controlada diariamente (sendo a temperatura mínima  $15^{\circ}\text{C}$  e máxima  $25^{\circ}\text{C}$ ). O *vial* submetido a temperatura de  $40^{\circ}\text{C}$  foi acondicionado em câmara climática pré-programada à referida temperatura. E o *vial* submetido a temperatura de  $50^{\circ}\text{C}$  foi acondicionado em estufa a vácuo com temperatura pré-programada à referida temperatura.

## 4. Resultados e Discussão

Inicialmente havia-se planejado para este estudo a realização de quatro tempos de análise semanais (T0, T1, T2 e T3), os mesmos foram realizados, no entanto, foram considerados apenas os resultados de três (T0, T1 e T2). Os dados do quarto tempo (T3) foram desconsiderados devido a problemas no cromatógrafo.

As tabelas 2 e 3 ilustram os resultados dos teores (%) de doramectina dos dois padrões (P1 e P2) e das amostras, respectivamente:

Tabela 2: Resultados dos teores dos padrões de doramectina.

Período/Tomadas	P1(%)	P1(%)	P1(%)	P2(%)	P2(%)	P2(%)
T0 (12/05)	91,4	91,4	91,4	97,7	97,7	97,7
T1 (18/05)	91,4	91,4	91,4	97,7	97,7	97,7
T2 (25/05)	91,4	91,4	91,4	97,7	97,7	97,7

Tabela 3: Resultados dos teores das amostras de doramectina.

Período	Temperatura/Tomadas	P1(%)	P1(%)	P2(%)	P2(%)	P3(%)	P3(%)
T0(12/05)	ambiente	86,715	86,715	86,731	86,679	86,686	86,67
T1(18/05)	-20°C	81,284	81,206	86,975	86,808	81,21	81,076
	4°C	86,208	86,274	86,446	86,445	86,62	86,679
	25°C	85,178	85,183	85,456	85,62	85,055	85,301
	40°C	84,502	85,514	85,289	85,302	84,918	84,871
	50°C	84,991	85,169	85,21	85,253	85,419	85,484
T2(25/05)	-20°C	86,389	86,403	85,931	85,859	85,752	85,793
	4°C	85,922	85,887	85,697	85,664	86,119	86,173
	25°C	82,518	82,487	82,191	82,257	83,131	83,14
	40°C	83,475	83,617	82,516	82,493	83,535	83,621
	50°C	83,521	83,421	82,21	82,371	82,822	82,869

### 4.1 Parâmetros analíticos

A confiabilidade dos resultados analíticos é avaliada por meio de parâmetros analíticos, nesse sentido foram avaliados precisão e seletividade.

#### 4.1.1 Precisão

De acordo com Brito [26] a precisão é um parâmetro que avalia a proximidade entre várias medidas na mesma amostra, onde o coeficiente ideal para amostras com nível de concentração em porcentagem é de até 2%. Na tabela 4 abaixo demonstrou-se os resultados do cálculo do coeficiente de variação para cada período e temperatura, além da média, mínimo, máximo e desvio padrão.

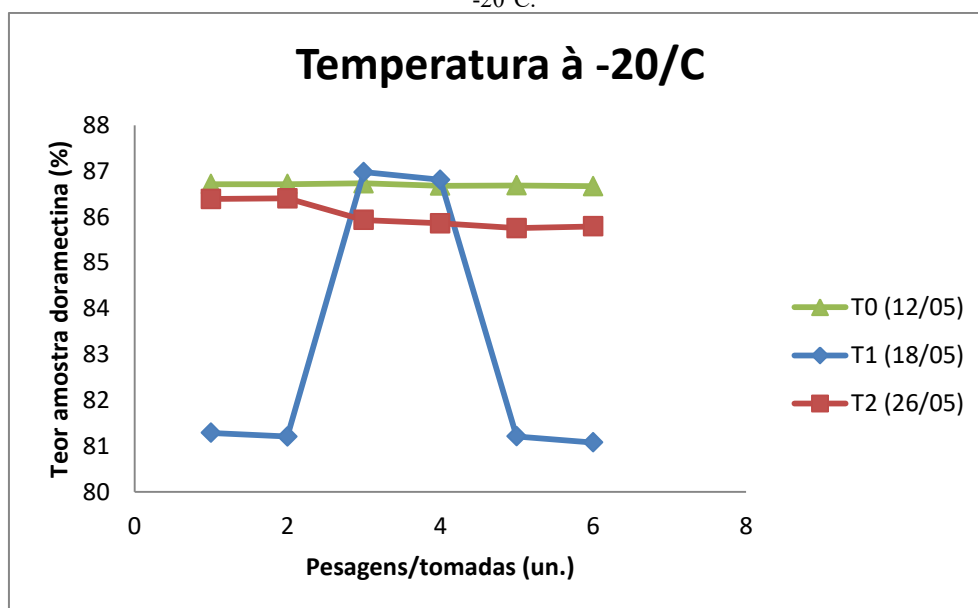
Tabela 4: Resultados do cálculo do coeficiente de variação dos teores de doramectina.

<b>Período T0</b>	<b>Teor</b>	<b>Período T1</b>	<b>Teor</b>	<b>Período T2</b>	<b>Teor</b>
<b><u>Temperatura ambiente</u></b>		<b><u>-20°C</u></b>		<b><u>-20°C</u></b>	
Média	86,70%	Média	83,09%	Média	86,02%
Mínimo	86,67%	Mínimo	81,08%	Mínimo	85,75%
Máximo	86,73%	Máximo	86,98%	Máximo	86,40%
Desvio Padrão	0,02%	Desvio Padrão	2,94%	Desvio Padrão	0,30%
Coef. de Variação	0,03%	Coef. de Variação	3,54%	Coef. de Variação	0,34%
		<b><u>4°C</u></b>		<b><u>4°C</u></b>	
		Média	86,45%	Média	85,91%
		Mínimo	86,21%	Mínimo	85,66%
		Máximo	86,68%	Máximo	86,17%
		Desvio Padrão	0,18%	Desvio Padrão	0,21%
		Coef. de Variação	0,21%	Coef. de Variação	0,24%
		<b><u>25°C</u></b>		<b><u>25°C</u></b>	
		Média	85,30%	Média	82,62%
		Mínimo	85,06%	Mínimo	82,19%
		Máximo	85,62%	Máximo	83,14%
		Desvio Padrão	0,21%	Desvio Padrão	0,42%
		Coef. de Variação	0,24%	Coef. de Variação	0,51%
		<b><u>40°C</u></b>		<b><u>40°C</u></b>	
		Média	85,07%	Média	83,21%
		Mínimo	84,50%	Mínimo	82,49%
		Máximo	85,51%	Máximo	83,62%
		Desvio Padrão	0,37%	Desvio Padrão	0,55%
		Coef. de Variação	0,43%	Coef. de Variação	0,66%

	<u>50°C</u>		<u>50°C</u>	
	Média	85,25%	Média	82,87%
	Mínimo	84,99%	Mínimo	82,21%
	Máximo	85,48%	Máximo	83,52%
	Desvio Padrão	0,18%	Desvio Padrão	0,53%
	Coef. de Variação	0,21%	Coef. de Variação	0,64%

Os gráficos abaixo representados ilustram o comportamento desses resultados dos teores de doramectina das amostras nas respectivas semanas (T0, T1 e T2) e condições de temperatura (-20°C, 4°C, 25°C, 40°C e 50°C), sendo o número de pesagens/tomadas a quantidade de pesagens da amostra (três) vezes o número de injeções (duas), totalizando seis resultados:

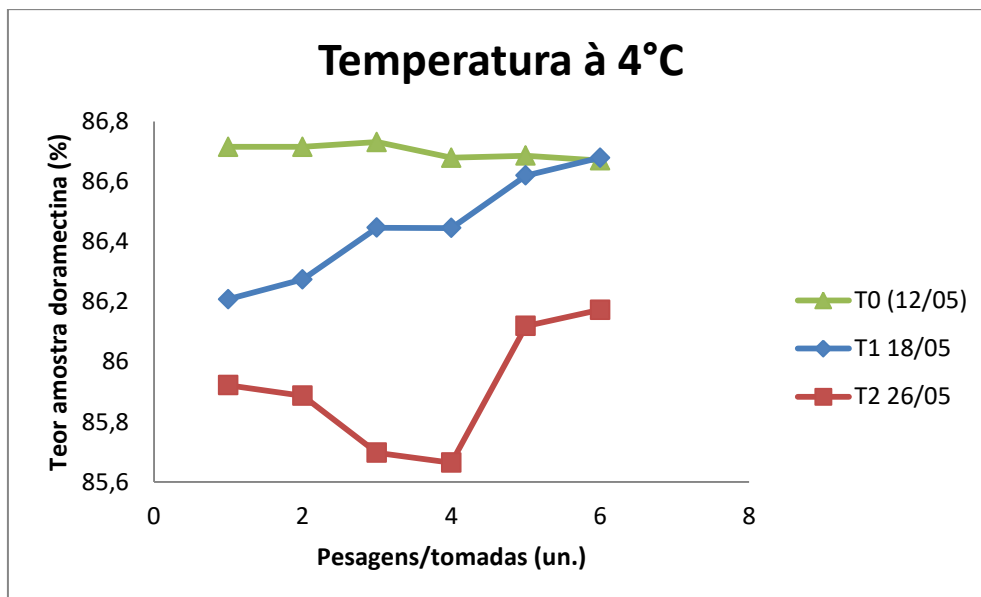
Gráfico 1: Resultados dos teores de doramectina para os períodos T0, T1 e T2 e condicionamento à -20°C.



Os tempos T0 e T2, para o condicionamento à -20°C (gráfico 1), obtiveram resultados dentro de uma tendência mostrando-se precisos, além de evidenciarem o decaimento percentual do teor em quase 1%. No entanto, ao avaliarmos T1 verificamos uma discrepância, pois além de não apresentar uma tendência, o mesmo obteve teor abaixo do T2 que foi quantificado uma semana depois. Este fato ocorreu devido a um erro na pesagem da matéria prima, a mesma adere-se facilmente as paredes do balão e se não coletada de forma correta com o solvente perde-se massa e o cálculo da mesma no cromatógrafo fica incorreto.

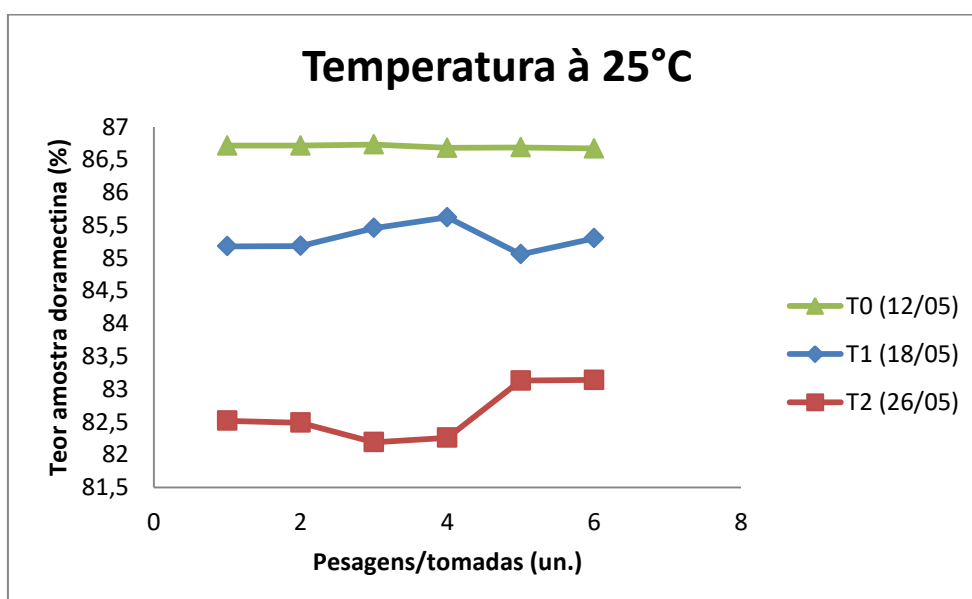


Gráfico 2: Resultados dos teores de doramectina para os períodos T0, T1 e T2 e condicionamento à 4°C.



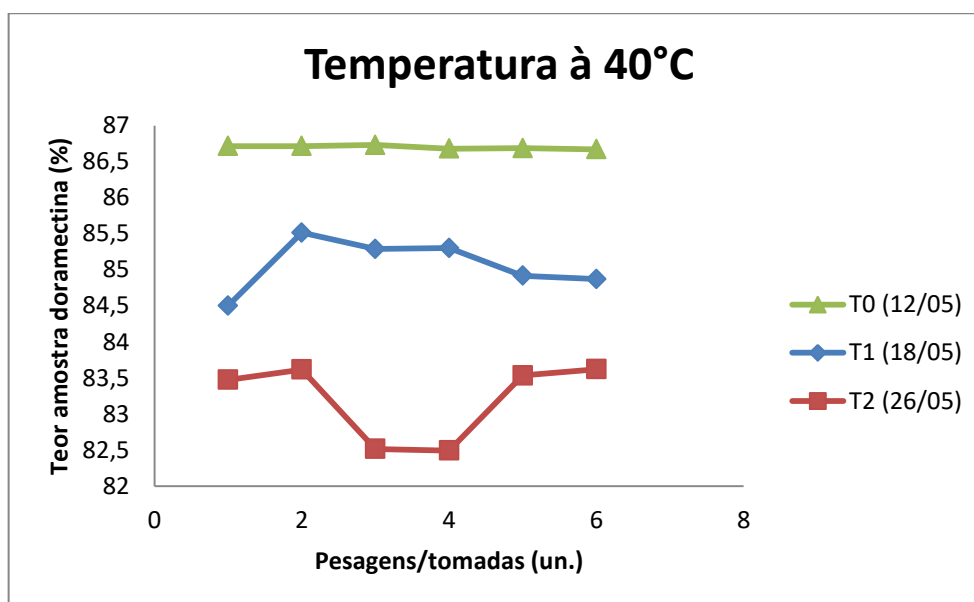
Para o condicionamento à 4°C, como mostra o gráfico 2, obteve-se resultados mais constantes para T0. No entanto, para os tempos T1 e T2 verificou-se uma imprecisão nos valores dos teores devido, novamente, ao erro analítico operacional descrito anteriormente. Na média, pode-se inferir que o decaimento do teor de doramectina de T0 para T1 foi de 0,3% e 0,5% de T1 para T2.

Gráfico 3: Resultados dos teores de doramectina para os períodos T0, T1 e T2 e condicionamento à 25°C.



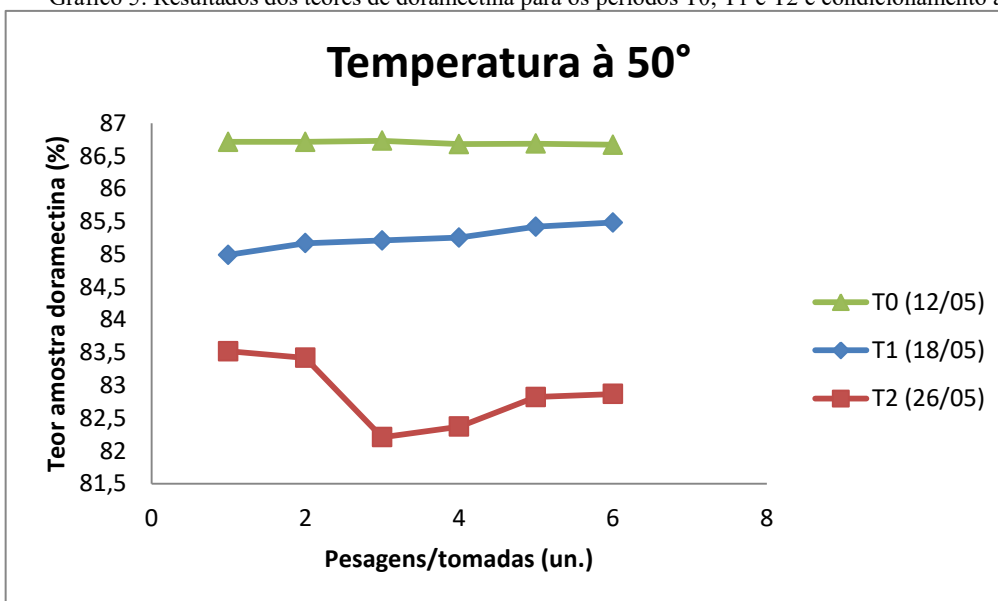
À 25°C os teores para os três períodos mostraram-se dentro de uma faixa linear para o período estabelecido (gráfico 3), T0 manteve-se na faixa de 86,5%, T1 de 85% à 85,5% e T2 de 82% à 83%. Também mostraram-se coerentes no que diz respeito aos decaimentos: 1,5% de T0 para T1 e 2,5% de T1 para T2, mostrando-se portanto precisos.

Gráfico 4: Resultados dos teores de doramectina para os períodos T0, T1 e T2 e condicionamento à 40°C.



O condicionamento à 40°C (gráfico 4) também manteve-se numa faixa linear para os períodos, assim como o comportamento à 25°C. T0 manteve-se na faixa de 86,5%, T1 de 84,5% à 85,5% e T2 de 82,5% à 83,5%. Também mostraram-se coerentes no que diz respeito aos decaimentos: 2% de T0 para T1 e de T1 para T2, mostrando-se portanto precisos.

Gráfico 5: Resultados dos teores de doramectina para os períodos T0, T1 e T2 e condicionamento à 50°C.



À 50°C o comportamento dos teores também apresentaram-se dentro de uma faixa linear para os períodos avaliados (gráfico 5). T0 manteve-se na faixa de 86,5%, T1 de 85% à 85,5% e T2 de 82% à 83,5%. Também mostraram-se coerentes no que diz respeito aos decaimentos: 1,5% de T0 para T1 e 3% de T1 para T2, mostrando-se portanto precisos.

Verificou-se, na tabela 4, que apenas para a temperatura de -20°C no período T1 que o coeficiente foi de 3,54% apresentando valor acima do limite de 2%, indicando uma imprecisão para o mesmo neste período. Como explicado no gráfico 1 essa imprecisão foi devido a um erro de pesagem da amostra.[25]

Dos onze resultados de coeficientes obtidos apenas um ficou fora do valor aceitável de imprecisão, representando 9,1% de 100% dos resultados. Portanto pode-se considerar que os resultados do método foram precisos.

#### 4.1.2 Seletividade

A seletividade do método pode ser avaliada pelas constantes de distribuição entre os dois picos encontrados nos cromatogramas. A razão entre os fatores de distribuição dos picos

que nos fornece o fator de seletividade ou fator de separação  $\alpha$ , ele nos indica quão bem a coluna irá separar dois analitos.[25]

$$\alpha = \frac{K_b}{K_a}$$

Equação 6

Onde:  $K_a$  = constante de distribuição para o soluto menos retido (eluido mais rápido)

$K_b$  = constante de distribuição para o soluto mais retido.

Sendo: soluto menos retido composto do pico detectado antes da doramectina e soluto mais retido pico da doramectina, vide cromatograma da figura 8 abaixo. Os valores das constantes  $K_a$  e  $K_b$  foram extraídas dos tempos de retenção:

$$K_{ab} = \frac{t_e}{t_m}$$

Equação 7

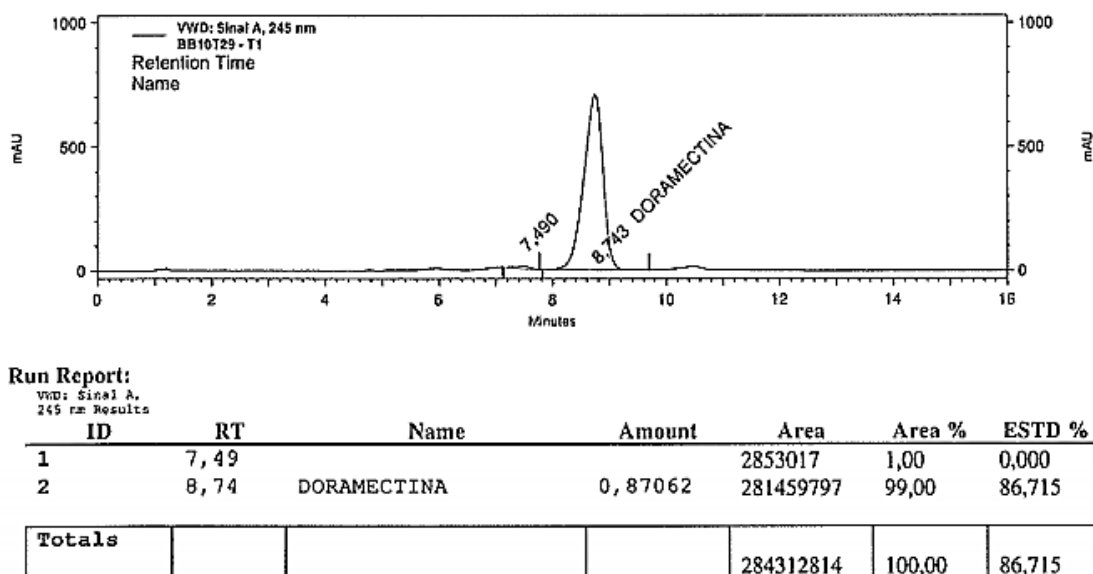
Onde  $t_e$  = tempo de retenção entre a fase móvel e amostra

$t_m$  = tempo de retenção morto ou da fase móvel.

Compilou-se os valores dos tempos de retenção e calculou-se os valores dos fatores de retenção  $K_a$  e  $K_b$ , utilizando a equação 7. Os resultados foram 2 para  $K_a$  e 2,5 para  $K_b$ , valores coerentes pois de acordo com SKOOG valores ideais para esses fatores situam-se entre 1 e 5.

A partir dos resultados das constantes calculou-se o fator de seletividade ou  $\alpha$ , utilizando-se a equação 6. Os resultados obtidos ficaram entre 1,2 e 1,3, resultados que inferem que o soluto b (constante  $K_b$ ) ou a doramectina foi o composto com maior constante. Este resultado quer dizer que a distribuição/concentração de doramectina foi maior na fase estacionária do que na fase móvel, fato que corresponde devido ao seu maior tempo de retenção. Como exemplo, a figura 8 abaixo ilustra o cromatograma obtido da amostra de doramectina no tempo inicial (T0), sendo identificado dois picos:

Figura 8: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 1 (tomada 1 de 2).



Se tivéssemos obtido fator igual a 1 poderíamos concluir que os dois picos ficaram sobrepostos com mesmo tempo de retenção, que não foi o caso. Considerou-se uma separação essencialmente completa, pois os picos ficaram próximos, mas não sobrepostos.

## 4.2 Lei de velocidade de reação/extrapolação dos teores

Para análise e escolha da velocidade de reação/degradação da doramectina plotou-se o gráfico do  $\ln[C]$  versus o tempo e do  $1/[C]$  versus o tempo, para as cinco temperaturas definidas.

Abaixo, na tabela 5, seguem valores base utilizados para calcular o  $\ln$  e o inverso da concentração afim de plotar os gráficos. A primeira concentração foi extraída do laudo de análise do fornecedor da matéria prima, a segunda dos resultados de análise do laboratório da empresa assim que recebeu a matéria prima e as demais são as médias das análises para cada período de análise (T0, T1 e T2):

Tabela 5: Valores de concentração de doramectina para o cálculo do Ln e do inverso da concentração.

	20°C	4°C	25°C	40°C	50°C
	Concentração %	Concentração %	Concentração %	Concentração %	Concentração %
<b>Resultado Laudo análise fornecedor MP 04/02</b>	98,2	98,2	98,2	98,2	98,2
<b>Resultado Laudo análise lab empresa 11/03</b>	97,1	97,1	97,1	97,1	97,1
<b>Média das análises em 12/05 – T0</b>	86,7	86,7	86,7	86,7	86,7
<b>Média das análises em 18/05 – T1</b>	83,1	86,4	85,3	85,1	85,3
<b>Média das análises em 25/05 – T2</b>	86,0	85,9	82,6	83,2	82,9

Após cálculo do Ln e inverso da concentração, plotou-se os gráficos:

Gráfico 6: Ln da concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à -20°C.

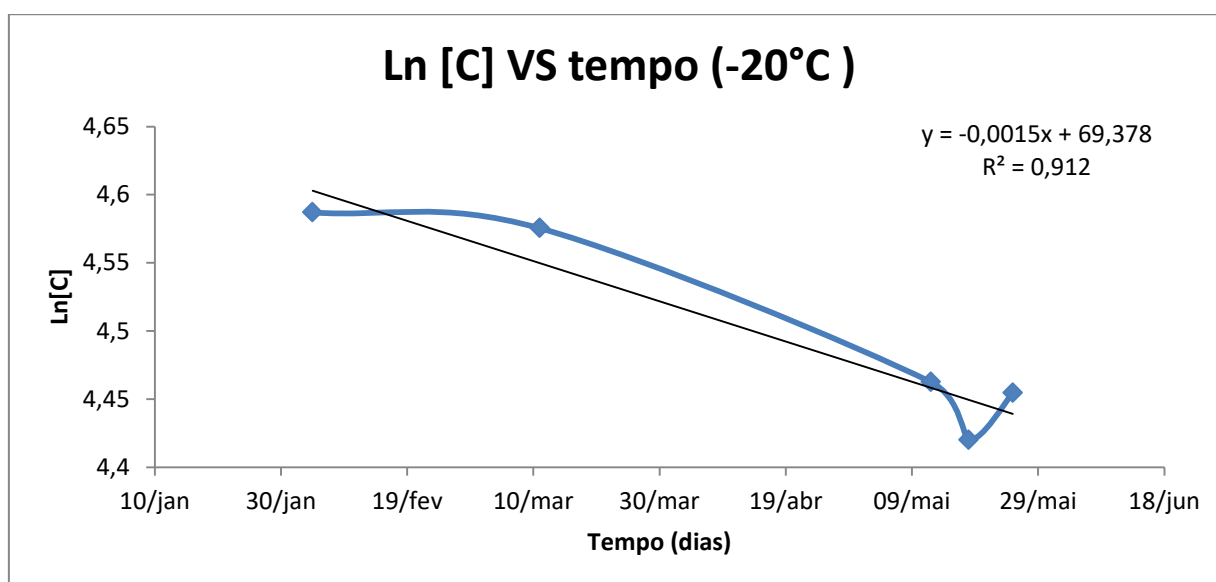


Gráfico 7: 1/concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à -20°C.

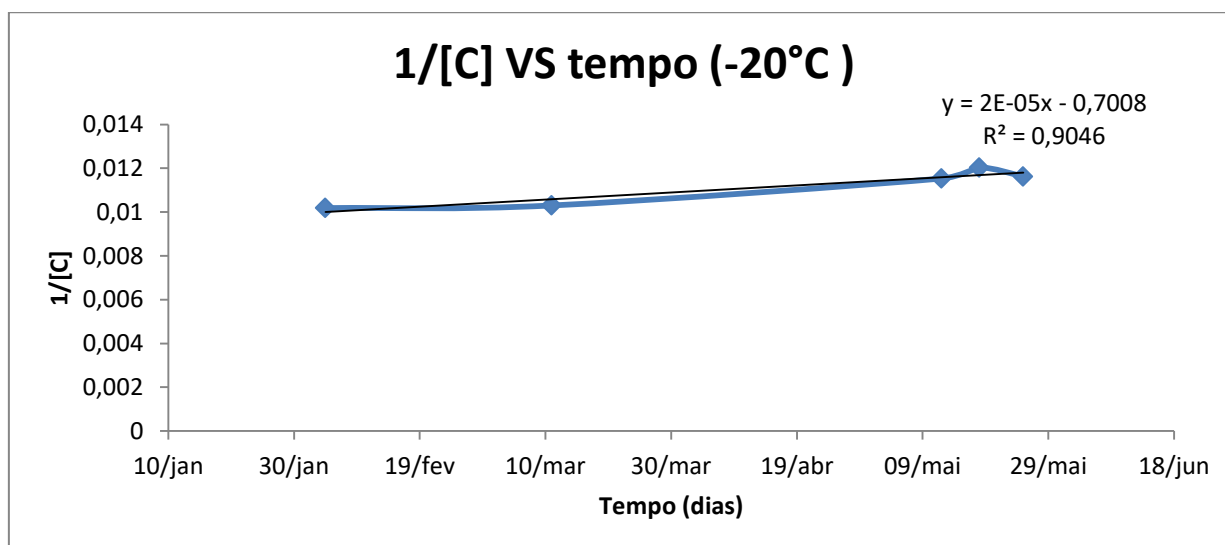


Gráfico 8: Ln da concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à 4°C.

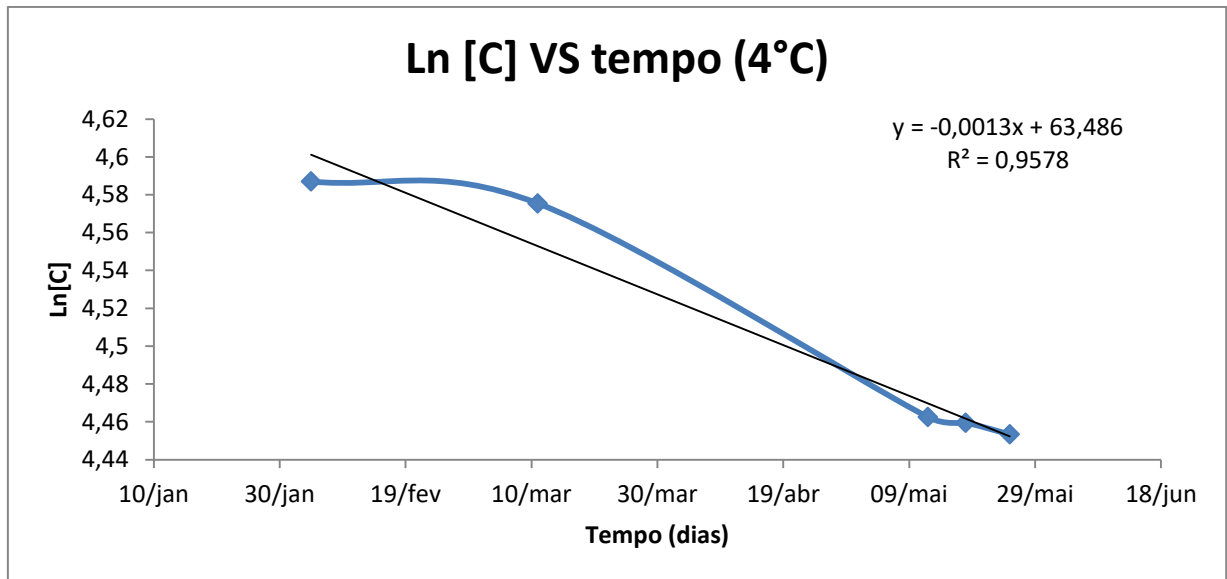


Gráfico 9: 1/concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à 4°C.

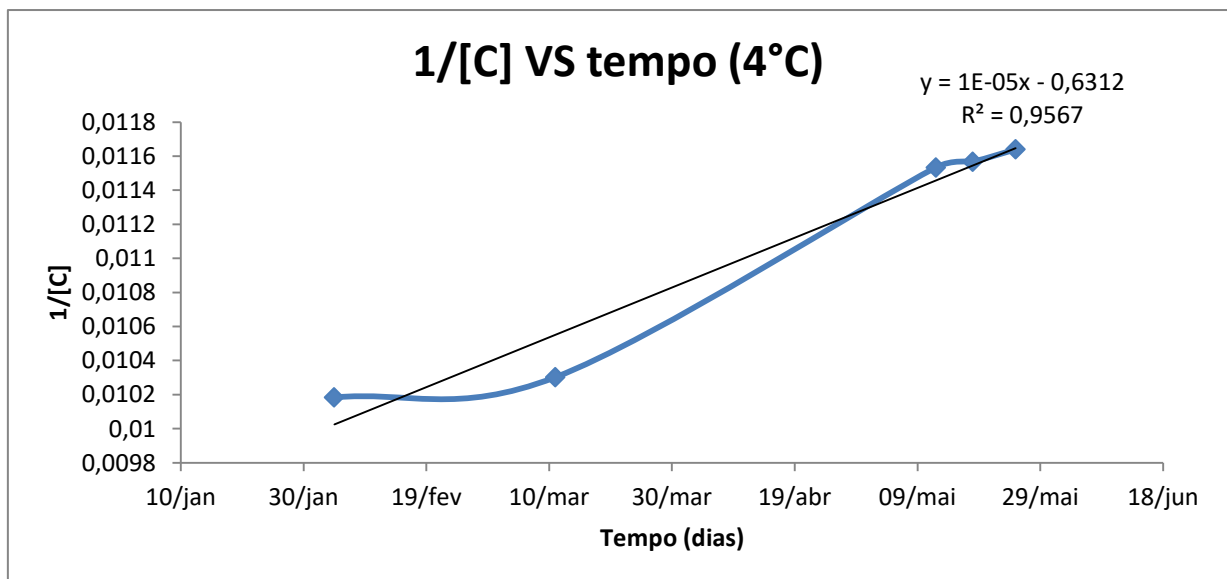


Gráfico 10: Ln da concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à 25°C.

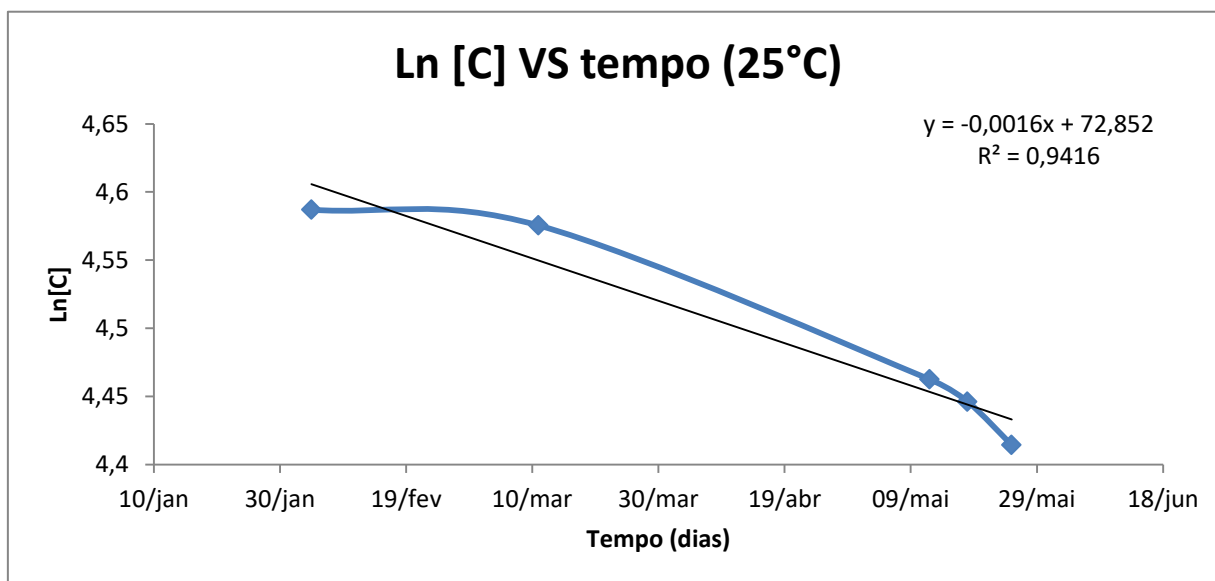


Gráfico 11: 1/concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à 25°C.

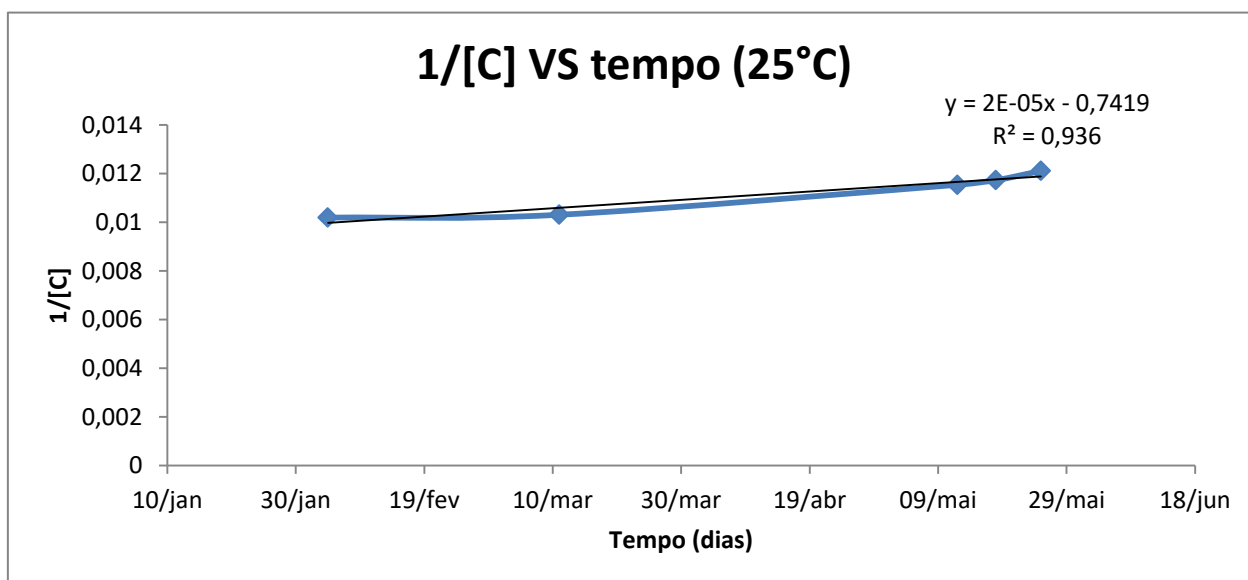




Gráfico 12: Ln da concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à 40°C.

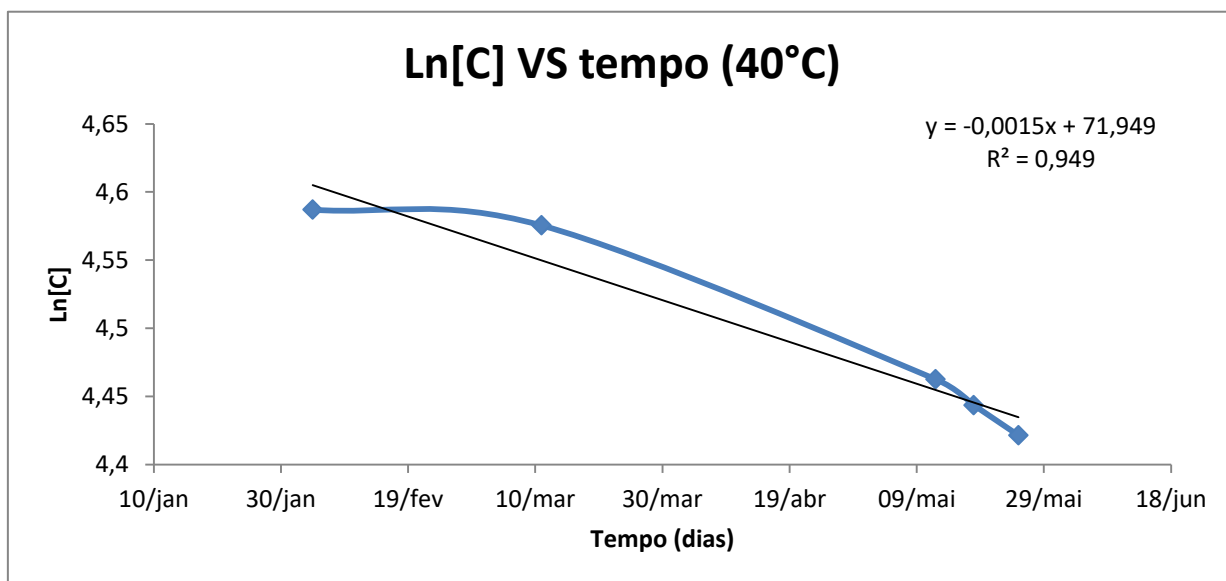


Gráfico 13: 1/concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à 40°C.

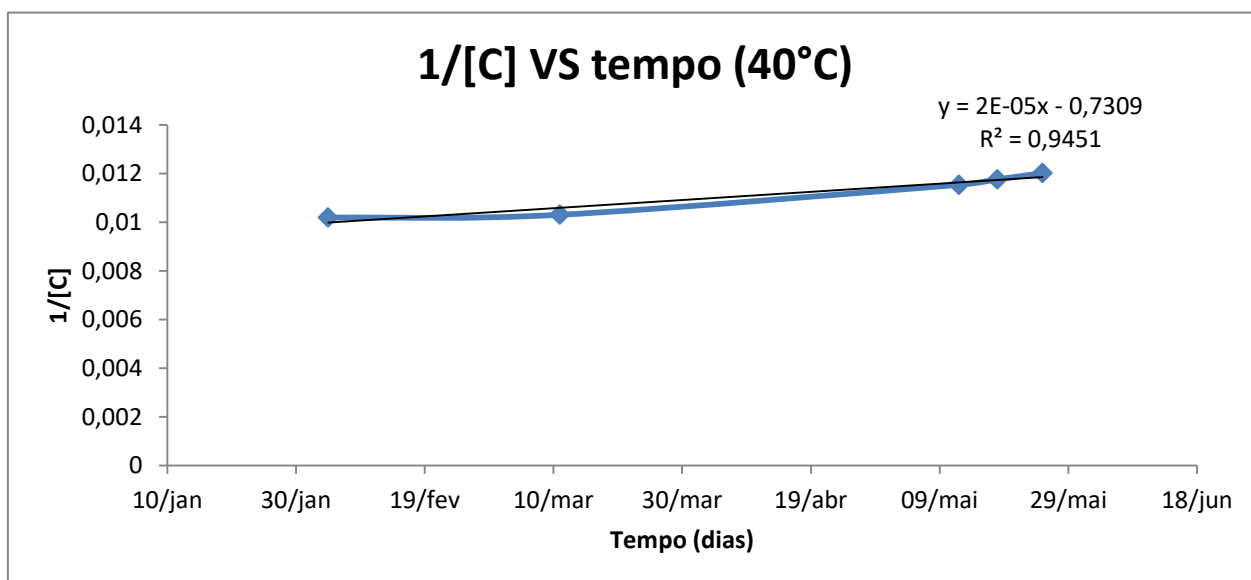


Gráfico 14: Ln da concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à 50°C.

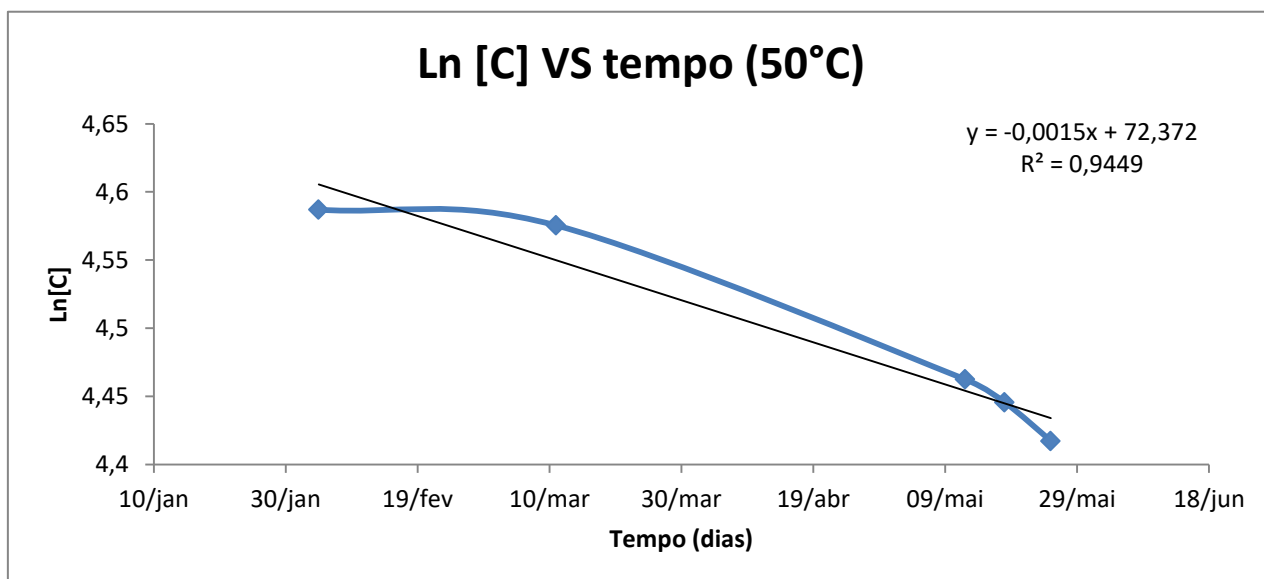
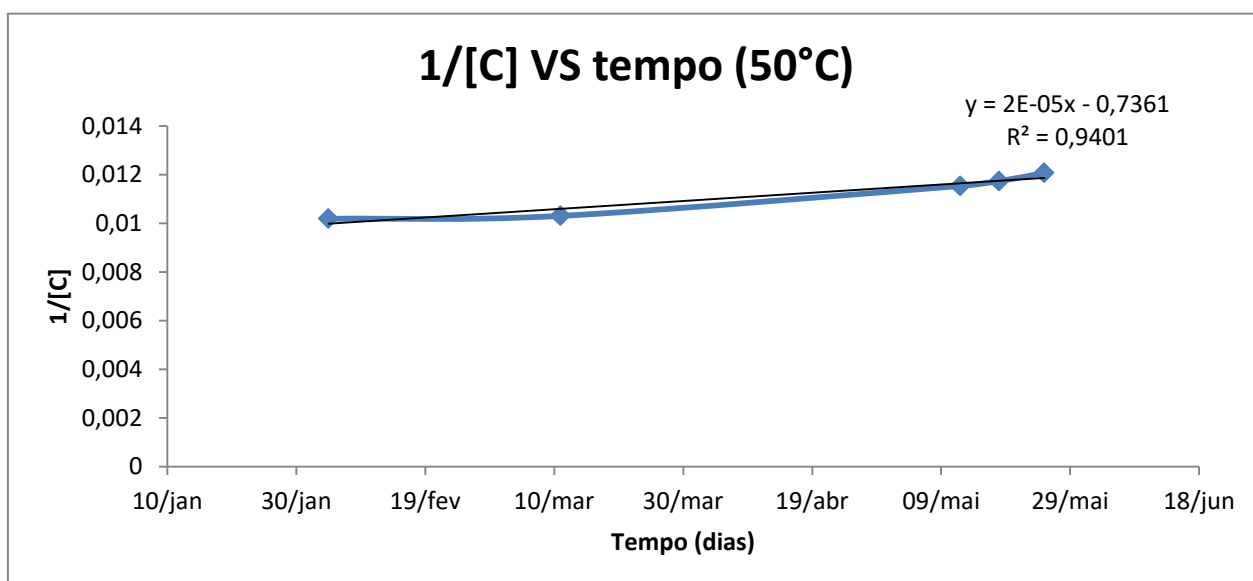


Gráfico 15: 1/concentração de doramectina versus tempo, condicionamento à 50°C.



Para definição da ordem de reação a ser utilizada, comparou-se os valores do coeficiente de determinação (tabela 6):

Tabela 6: Valores dos coeficientes de determinação ( $R^2$ ) dos gráficos do Ln e do inverso da concentração.

<b><math>R^2</math> Coeficiente de determinação</b>					
	<b>-20°C</b>	<b>4°C</b>	<b>25°C</b>	<b>40°C</b>	<b>50°C</b>
<b>Ln [C]</b>	0,912	0,9578	0,9416	0,949	0,9449
<b>1/[C]</b>	0,9046	0,9567	0,936	0,9451	0,9401

Pode-se concluir que o coeficiente de determinação com maior valor foi o do Ln[C], portanto a equação para o cálculo da extrapolação da deterioração da doramectina será com a equação 4, para cálculo de ordem de reação 1:

$$[A]_t = [A]_0 e^{-kt}$$

A partir desta definição calculou-se os valores extrapolados dos teores para os períodos posteriores ao estudo (períodos em que não foram realizadas análises) que iniciaram-se em 6 meses e finalizaram em 24 meses (prazo de validade da doramectina). Substituindo-se os valores na equação e calculando-se as concentrações em períodos diferentes para avaliar o teor do mesmo ao longo do tempo obteve-se:

Tabela 7: Valores das concentrações para períodos (meses) distintos de armazenamento.

<b>T°C</b>	<b>T=6 meses</b>	<b>T=7 meses</b>	<b>T=8 meses</b>	<b>T=9 meses</b>	<b>T=10 meses</b>	<b>T=11 meses</b>	<b>T=12 meses</b>	<b>T= 24 meses</b>
<b>-20°C</b>	85,92	85,79	85,67	85,54	85,41	85,28	85,15	83,63
<b>4°C</b>	86,03	85,91	85,80	85,69	85,58	85,47	85,36	84,04
<b>25°C</b>	85,87	85,73	85,60	85,46	85,32	85,19	85,05	83,43
<b>40°C</b>	85,92	85,79	85,67	85,54	85,41	85,28	85,15	83,63
<b>50°C</b>	85,92	85,79	85,67	85,54	85,41	85,28	85,15	83,63

Os resultados da extrapolação confirmam resultados coerentes de decaimento com a queda gradativa do teor de doramectina ao longo dos meses, mas também nos informam que não houve diferenças significativas entre os teores a cerca das diferentes temperaturas.

### 4.3 Impactos financeiros

A fim de avaliar os impactos financeiros tomou-se, para exemplo, três períodos da extrapolação calculada anteriormente, 6, 12 e 24 meses, e a partir destes calculou-se o gasto extra com doramectina caso a mesma seja utilizada nos referidos períodos. Os cálculos do impacto financeiro foram baseados em um exemplo de produção/formulação de um produto em que utiliza-se doramectina como principal matéria prima, onde a produção de um lote do produto (tamanho do lote 4.000L) utiliza-se 42 Kg de doramectina, considerando um teor da mesma a 100%.

Utilizando-se os valores dos teores extrapolados obtidos na tabela 7, calculou-se as quantidades de doramectina que seriam gastos para os teores nos períodos 6, 12 e 24 meses. O cálculo do custo foi baseado no preço da doramectina cotado em maio de 2020. Vide tabela 8:

Tabela 8: Resultados do custo com doramectina na produção hipotética de um lote de 4.000L, considerando os teores para os períodos 6, 12 e 24 meses.

Teor doramectina (%) T=6meses	Quantidade total (kg)	Quantidade complementar (Kg)	Custo ref. Quant. complementar (R\$)
85,92	48,88	6,88	39.097,05
86,03	48,82	6,82	38.763,96
85,87	48,91	6,91	39.263,74
85,92	48,88	6,88	39.097,05
85,92	48,88	6,88	39.097,05
<b>T=12meses</b>			
85,15	49,32	7,32	41.608,00
85,36	49,20	7,20	40.936,20
85,05	49,38	7,38	41.944,51
85,15	49,32	7,32	41.608,00
85,15	49,32	7,32	41.608,00
<b>T=24meses</b>			
83,63	50,22	8,22	46.698,21
84,04	49,98	7,98	45.331,85
83,43	50,34	8,34	47.383,86
83,63	50,22	8,22	46.698,21
83,63	50,22	8,22	46.698,21

Se utilizada a matéria prima em 6 meses teríamos um acréscimo de aproximadamente 7 Kg, que nos dá um gasto adicional de quase 40 mil reais, se em 12 meses o acréscimo seria de 41 mil reais e se em 24 meses de no máximo 47 mil reais com 8 Kg adicionais de doramectina.

Estes são os gastos apenas para a doramectina, mas vale lembrar que existem demais insumos associados a fabricação de medicamentos. Além de alterações físicas químicas, como densidade, que podem afetar e comprometer a estabilidade do produto e característica do mesmo. Por esse motivo, para matérias primas como a doramectina opta-se por trabalhar com uma faixa de segurança do teor, como por exemplo 100 – 95%, caso a mesma não tenha teor dentro desta faixa a matéria prima é descartada.

## 5. Conclusão

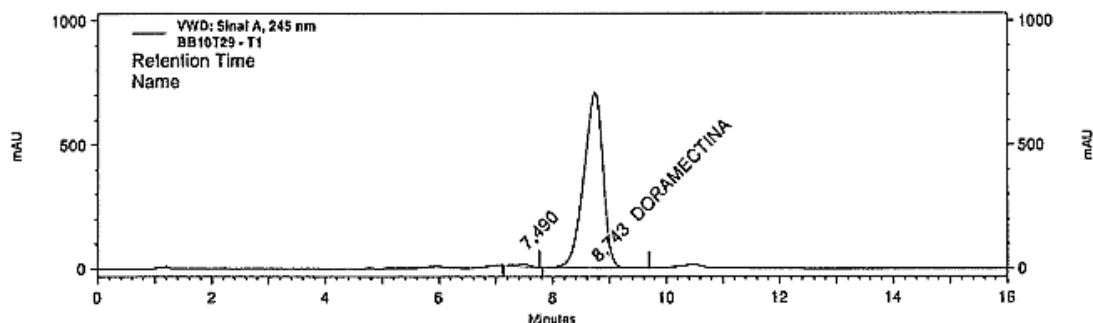
A confiabilidade dos dados foi confirmada a partir da avaliação de dois parâmetros analíticos, precisão e seletividade. A precisão apresentou resultados de teores de doramectina entre 82 e 87% com decaimentos de 1 a 3% entre os períodos (T0, T1 e T2) para as cinco temperaturas avaliadas (-20°C, 4°C, 25°C, 40°C e 50°C). Mesmo com erro sistemático para a temperatura de -20°C que resultou em coeficiente de variação de 3,54% (-20°) mas que no total representou uma porcentagem não significativa. A seletividade mostrou resultados entre 1,2 e 1,3 de fator de seletividade, que corresponde a não sobreposição dos picos observados além da eficiência da coluna na separação dos compostos.

A diminuição do teor de doramectina está relacionada a lei de velocidade de reação de ordem 1, informando que a tendência cinética de degradação da mesma está elevada a expoente 1, para todas as temperaturas. A extrapolação dos dados foi calculada, para avaliar a degradação dos teores com o tempo, e verificou-se resultados coerentes que apresentaram decaimento suave com o tempo, mas que não obtiveram diferenças significativas de teores entre as temperaturas avaliadas. Esperava-se maiores degradações a altas temperaturas.

Os cálculos do impacto financeiro demonstraram prejuízos de até 47 mil reais, de doramectina, para produção de um lote (4.000L) de produto que a utiliza como matéria prima.

Nos cromatogramas não evidenciou-se picos que poderiam estar associados aos grupos dos produtos da degradação como: ácido carboxílico, cetona ou hidroperóxidos. Os picos de doramectina, para os diferentes períodos e temperaturas, apresentaram tempos de retenção entre 8,6 e 8,7 valores estes dentro do estabelecido pelo método. Um segundo pico de áreas que variam entre 0,05 e 1,52% e tempo de retenção próximo a 7 também foi detectado no método. Este pico de acordo com VUIK [12] pode estar associado aos homólogos (B1a e B1b) onde a separação dos mesmos é inviável na produção da matéria prima e aparecem na proporção 90% do grupo a e 10% grupo b. Abaixo segue figura 9 ilustrando um dos cromatogramas:

Figura 9: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 1 (tomada 1 de 2).



**Run Report:**

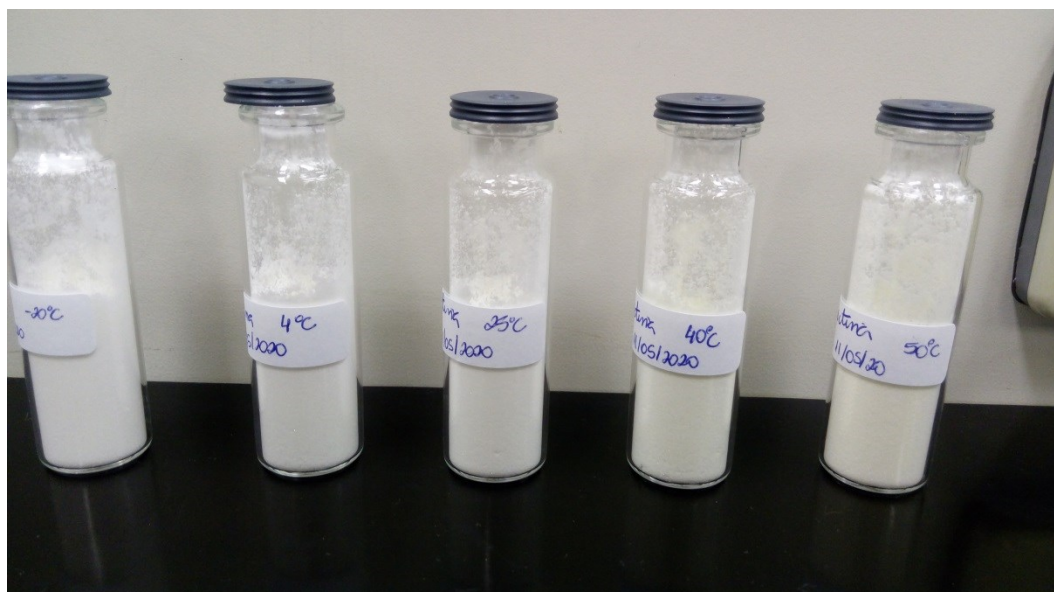
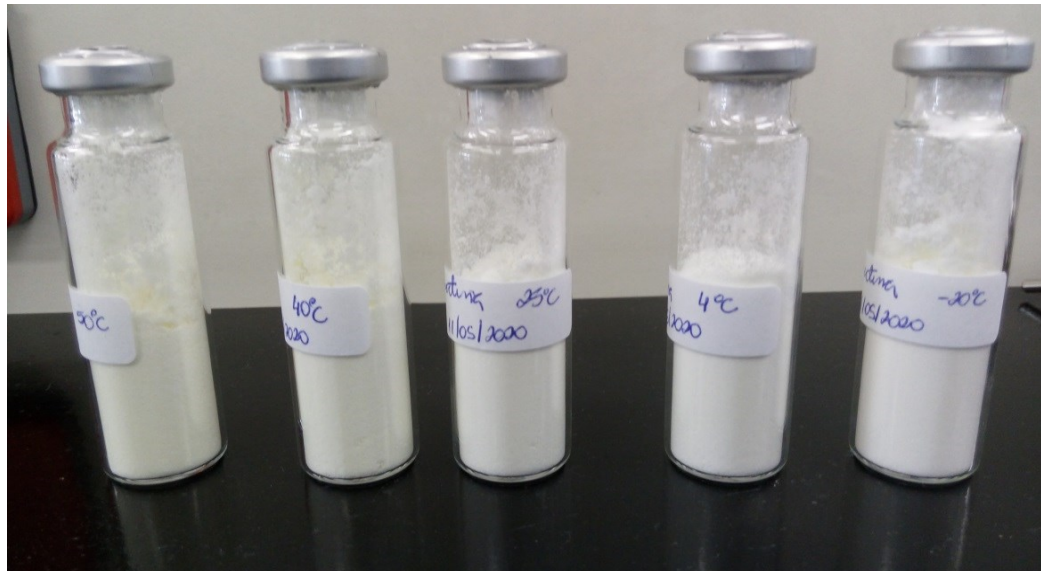
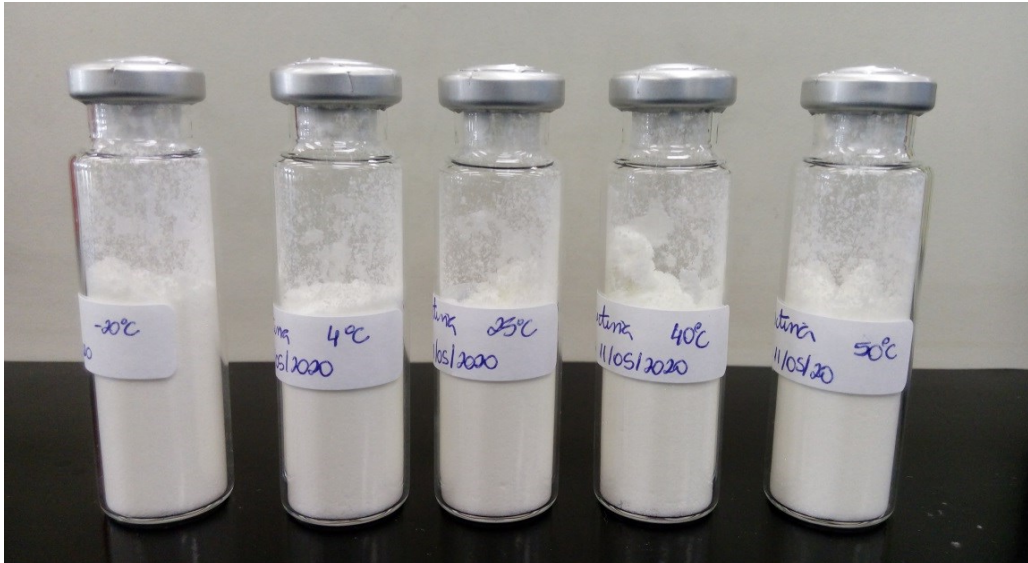
VWD: Sinal A, 245 nm  
BB10129 - T1

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			2853017	1,00	0,000
2	8,74	DORAMECTINA	0,87062	281459797	99,00	86,715
<b>Totals</b>				284312814	100,00	86,715

Não desconsideramos a ausência dos compostos da degradação, mas como evidenciados pelos valores de teor de degradação não tão expressivos, essas quantias não foram consideradas/quantificadas pelo método.

A degradação não expressiva da doramectina pode estar atrelada a forma de armazenamento das amostras, elas foram acondicionadas em *vials* de vidros fechado com rolha de borracha e lacrados com *flip* metálico. Este acondicionamento limitou a quantidade de ar e humidade disponíveis para a degradação. A figura 10 abaixo ilustra os *vials* das amostras para os três períodos:

Figura 10: Foto das amostras doramectina para T0, T1 e T2, respectivamente.





Pode-se verificar com a figura 10 que a cor também não variou, sendo a tendência da mesma tornar-se mais amarelada quando mais oxidada.

As respostas dos teores degradados para as diferentes temperaturas também não mostrou diferenças significativas, esperava-se que para as temperaturas de 40°C e 50°C as degradações tivessem sido maiores. Provavelmente isto deve-se ao curto período de estudo, talvez se este tivesse sido, por exemplo de um ano, os resultados tivessem evidenciado essas degradações mais expressivas. Outro ponto a se observar a cerca da temperatura é que se a doramectina for armazenada a curto período em local com temperatura acima da ambiente, sua degradação não ocorre de forma rápida.

## 6. Referências

- [1] IBGE, “IBGE - Censo Agropecuário,” 2017. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6910> (accessed Jul. 07, 2020).
- [2] “Mercado Brasil 2018 | SINDAN.” <http://www.sindan.org.br/mercado-brasil-2018/> (accessed Jul. 07, 2020).
- [3] R. Garduño Vera, “Biblioteca digital,” *Investig. Bibl.*, vol. 19, no. 38, pp. 202–209, 2005.
- [4] “Antiparasitário: O que é e Para que Serve? - Chemitec®.” <https://www.chemitec.com.br/blog/antiparasitario-o-que-e-pra-que-serve/> (accessed Jul. 09, 2020).
- [5] S. T. C. T., “Efecto de Avermectinas (Ivermectina, Doramectina y Aabamectina) contra parásitos internos y externos en vacunos de la granja el Aguajal-Anda del Distrito de José Crespo y Castillo,” Univerdidad Nacional Agraria de la Selva - Facultad de Zootecnia, 2008.
- [6] R. Giglioti, T. B. Bilhassi, and H. N. De Oliveira, “IX Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal,” pp. 20–22, 2012.
- [7] B. T. Lunestad and O. Samuelsen, “Veterinary drug use in aquaculture,” *Improv. Farmed Fish Qual. Saf.*, pp. 97–127, 2008, doi: 10.1533/9781845694920.1.97.
- [8] A. M. de Souza Santos Cheibub, E. Silva Bahiense de Lyra, and A. D. Pereira Netto, “Development and validation of a method for simultaneous determination of trace levels of five macrocyclic lactones in cheese by HPLC-fluorescence after solid–liquid extraction with low temperature partitioning,” *Food Chem.*, vol. 272, no. July 2018, pp. 148–156, 2019, doi: 10.1016/j.foodchem.2018.08.027.
- [9] F. de O. Ferreira, “Antiparasitários em solos Brasileiros: Estudo de sorção, dessorção e dissipaçoão.” Universidade Estadual de Campinas, 2017.
- [10] D. A. Durden, “Positive and negative electrospray LC-MS-MS methods for quantitation of the antiparasitic endectocide drugs, abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, moxidectin and selamectin in milk,” *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 850, no. 1–2, pp. 134–146, 2007, doi: 10.1016/j.jchromb.2006.11.014.
- [11] H. Silva, “Parâmetros farmacocinéticos e atividade endectocida de uma nova formulação contendo avermectinas, via tópica (pour-on), em bovinos,” *Aleph*, 2008.
- [12] J. VUIK, “Rapid determination of abamectin in lettuce and cucumber by high-performance liquid chromatography,” *J. cromatography*, pp. 299–304, 1991.
- [13] Q. Zhang, P. Bai, C. Zheng, Y. Cheng, T. Wang, and X. Lu, “Design, synthesis,

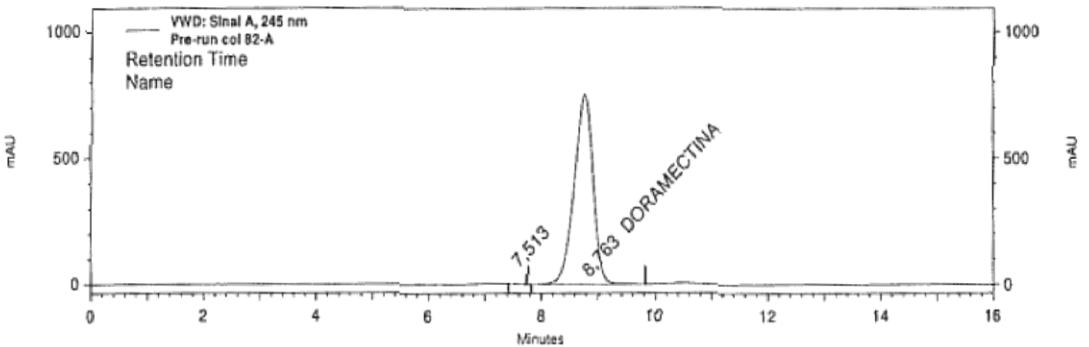
- insecticidal activity and molecular docking of doramectin derivatives,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 27, no. 12, pp. 2387–2396, 2019, doi: 10.1016/j.bmc.2018.12.040.
- [14] I. M. Barbosa, “Degradação de Abamectina por Processos Oxidativos Avançados Degradação de Abamectina por Processos Oxidativos Avançados,” 2012.
- [15] A. F. Moore, H. J. Lacey, A. Crombie, E. Lacey, and A. M. Piggott, “Primary pH degradation products of doramectin,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 57, no. 37, pp. 4224–4227, 2016, doi: 10.1016/j.tetlet.2016.08.014.
- [16] S. Maria and D. A. L. Bosco, “Degradação de ivermectina por processos oxidativos avançados,” 2012.
- [17] P. Y. Bruice, *Química Orgânica*, 4th ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.
- [18] P. Y. Bruice, *Química Orgânica*, 4th ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.
- [19] M. G. Constantino, “Química Orgânica,” 2005.
- [20] P. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, *Organic Chemistry*, 5th ed. Oxford University, 2004.
- [21] M. G. Simic, “Free radical mechanisms in autoxidation processes,” *J. Chem. Educ.*, vol. 58, no. 2, pp. 125–131, 1981, doi: 10.1021/ed058p125.
- [22] BRASIL, “RDC N. 166, de 25 de Julho de 2017,” *Agência Nac. Vigilância Sanitária*, vol. 2017, pp. 1–21, 2017, [Online]. Available: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC\\_166\\_2017\\_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401).
- [23] V. L. P. Santos, “Estabilidade e tempo de vida útil de fármacos e medicamentos Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde,” Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, 2012.
- [24] P. Atkins, *Princípios de química - Questionando a vida moderna e o meio ambiente*. 2006.
- [25] C. HOLLER, SKOOG, WEST, *Fundamentos de Química Analítica*, 8<sup>a</sup> edição., no. 8. 2005.
- [26] N. M. BRITO, O. P. DE AMARANTE JUNIOR, L. POLESE, and M. L. RIBEIRO, “Validação De Métodos Analíticos: Estratégia E Discussão,” *Pestic. Rev. Ecotoxicologia e Meio Ambient.*, vol. 13, pp. 129–146, 2003, doi: 10.5380/pes.v13i0.3173.

7. Anexos (figuras, cromatogramas, espectros, etc.)

Cromatogramas

T0 - inicial

Figura 11: Cromatograma pré run padrão 1 de doramectina para o tempo inicial.



Run Report:  
VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,51			161097	0,05	0,000
2	8,76	DORAMECTINA	0,91116	295692052	99,95	0,911
Totals				295853149	100,00	0,911

Figura 12: Cromatograma padrão 1 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 1 de 3).

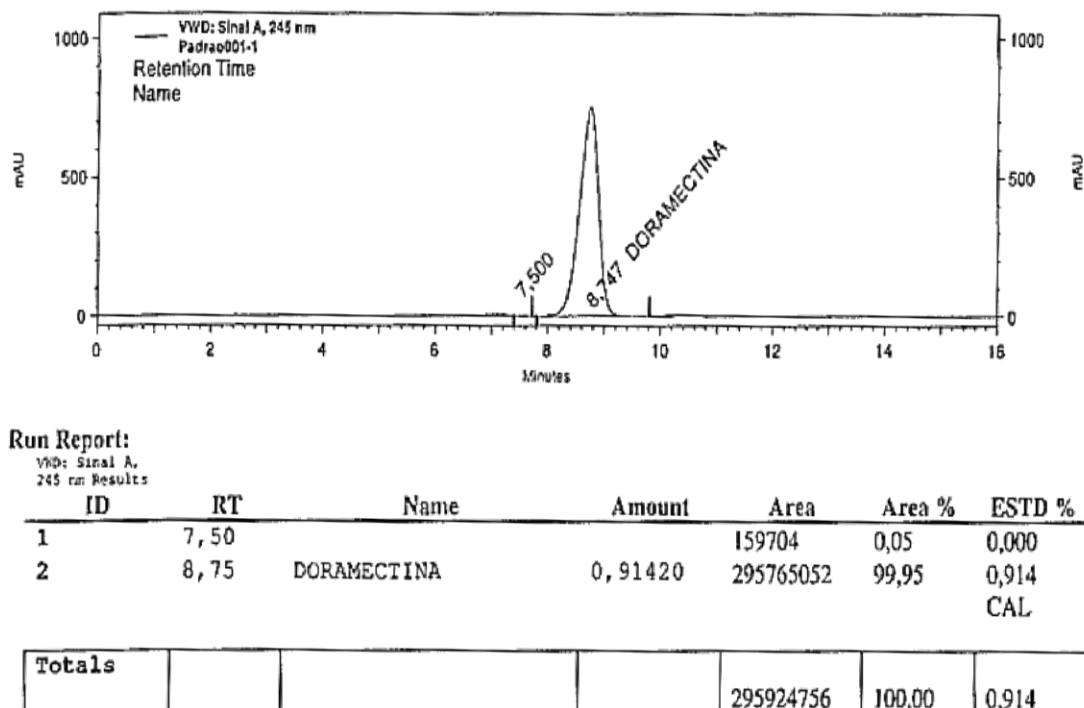


Figura 13: Cromatograma padrão 1 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 2 de 3).

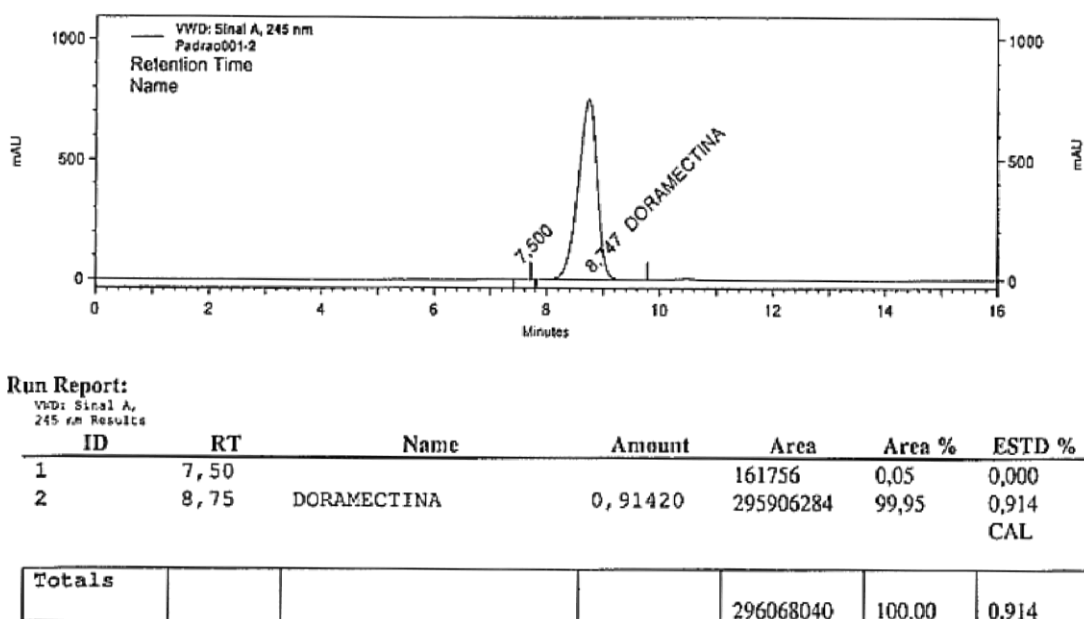


Figura 14: Cromatograma padrão 1 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 3 de 3).

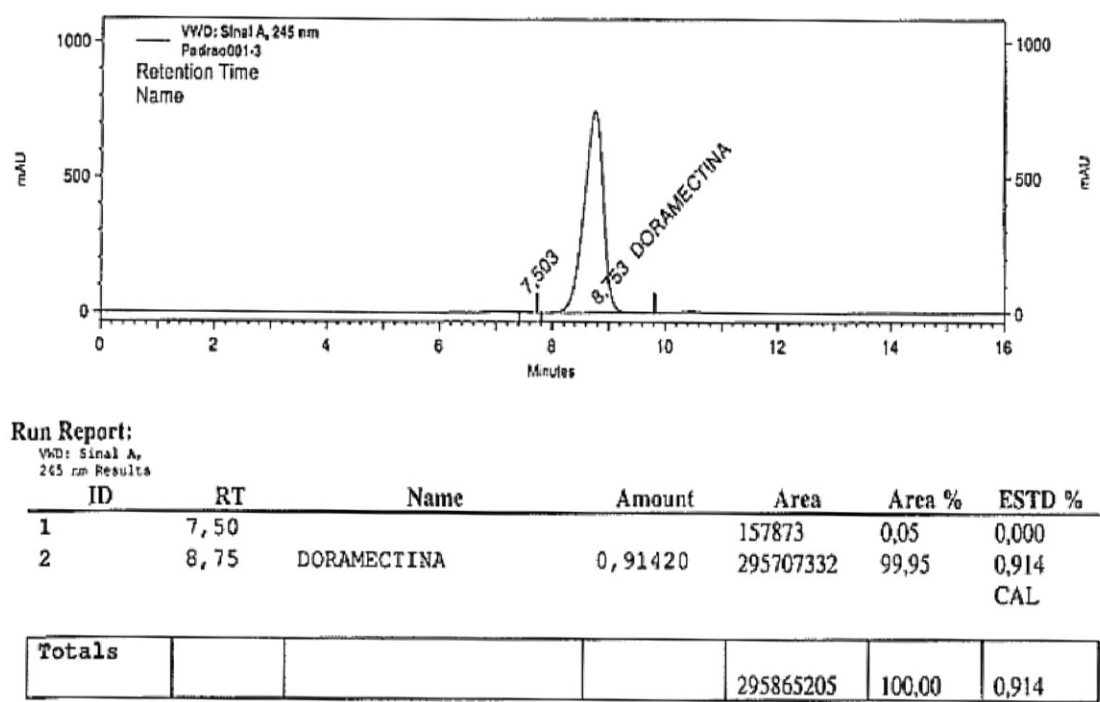


Figura 15: Cromatograma padrão 2 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 1 de 3).

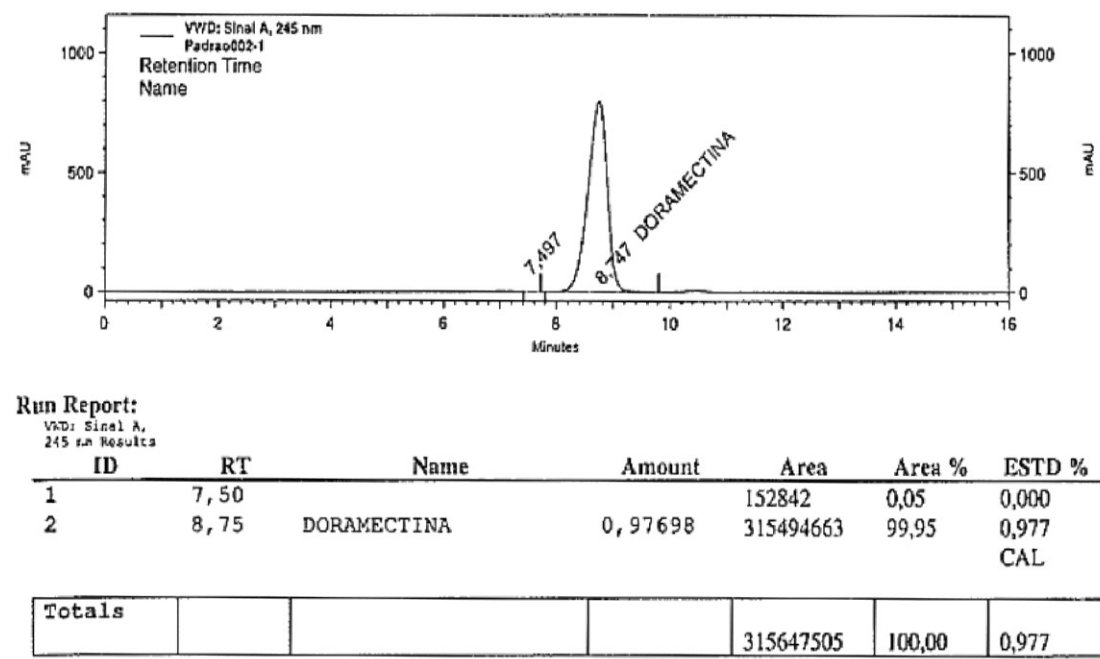


Figura 16: Cromatograma padrão 2 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 2 de 3).

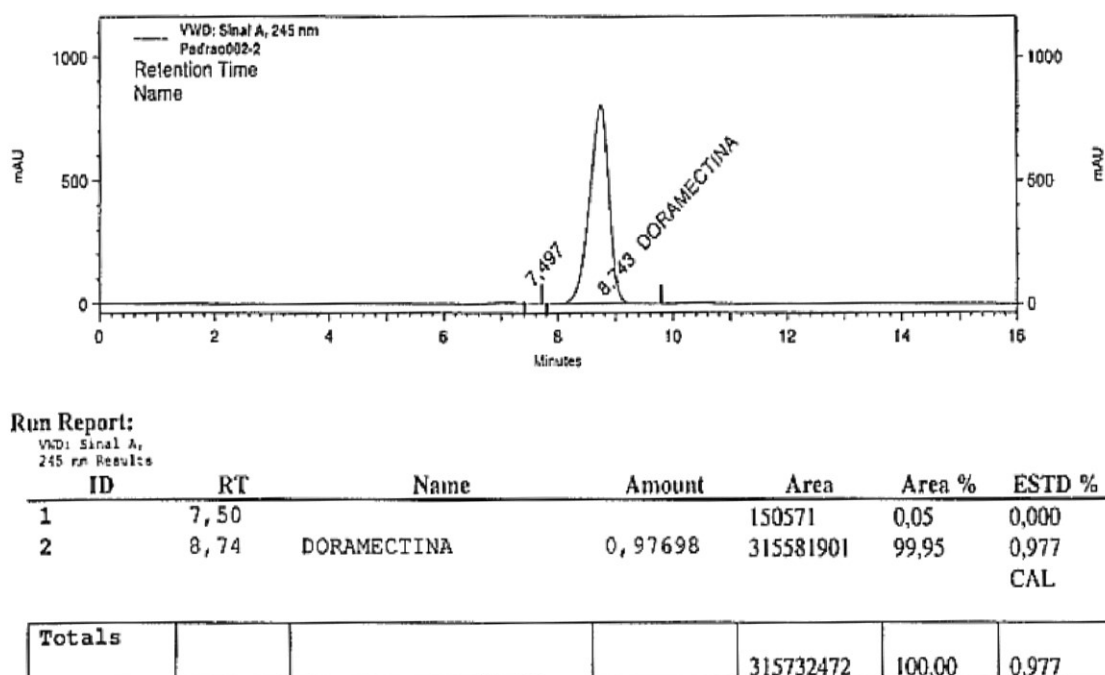


Figura 17: Cromatograma padrão 2 de doramectina para o tempo inicial (triplicata 3 de 3).

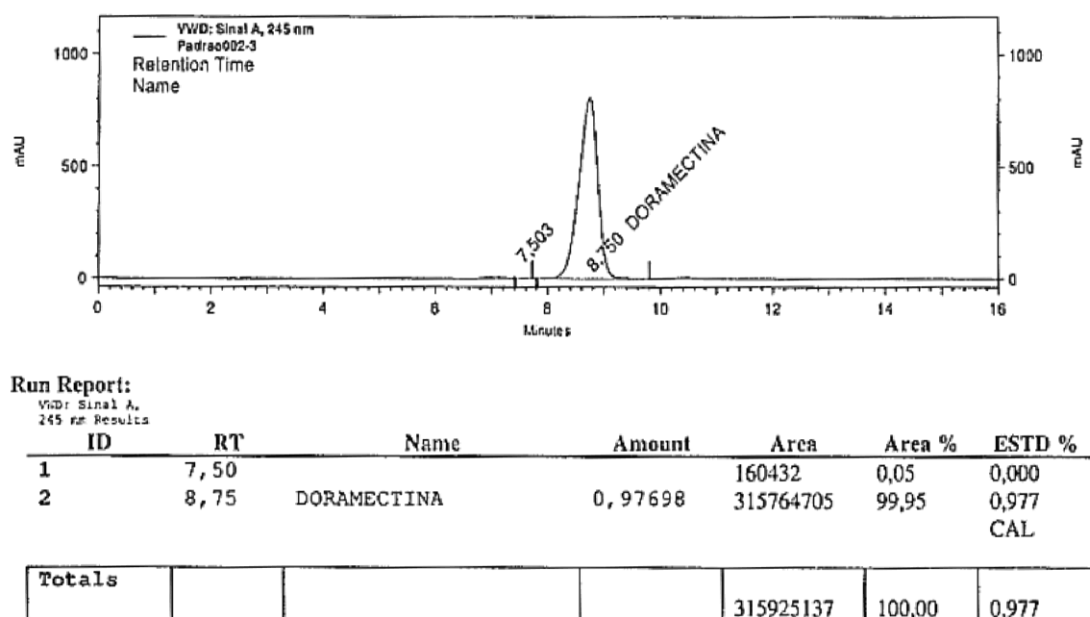
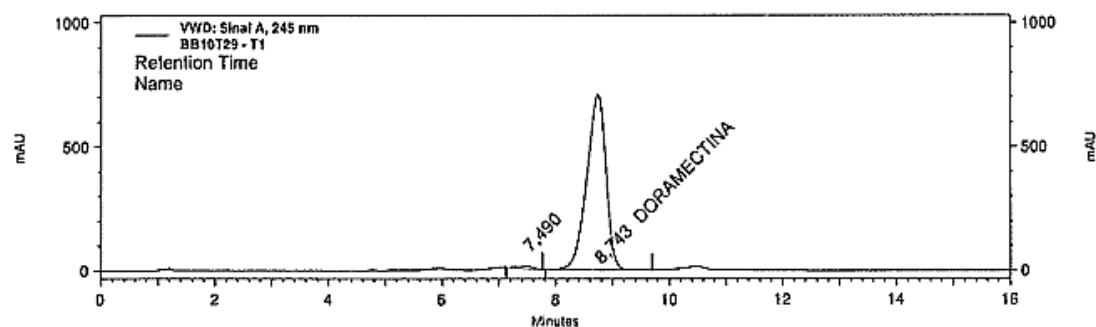


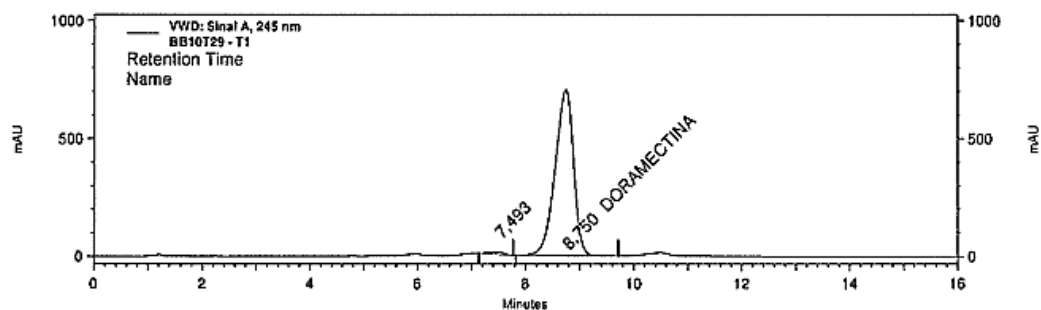
Figura 18: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 1 (tomada 1 de 2).

**Run Report:**

VWD: Sinal A, 245 nm  
BB10129 - T1

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			2853017	1,00	0,000
2	8,74	DORAMECTINA	0,87062	281459797	99,00	86,715
<b>Totals</b>				284312814	100,00	86,715

Figura 19: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 1 (tomada 2 de 2).

**Run Report:**

VWD: Sinal A, 245 nm  
BB10129 - T1

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			2802120	0,99	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,87052	281426400	99,01	86,705
<b>Totals</b>				284228520	100,00	86,705



Figura 20: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 2 (tomada 1 de 2).

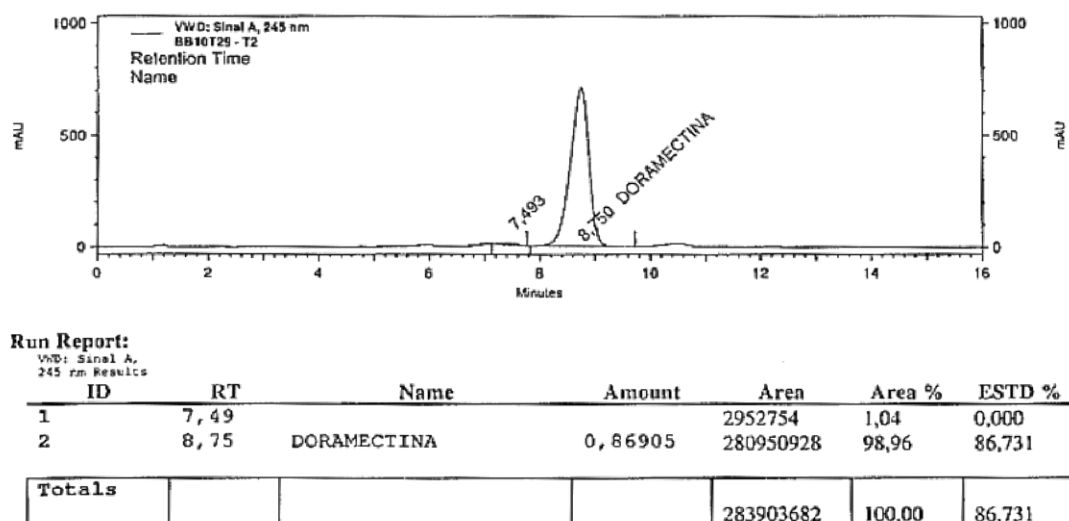


Figura 21: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 2 (tomada 2 de 2).

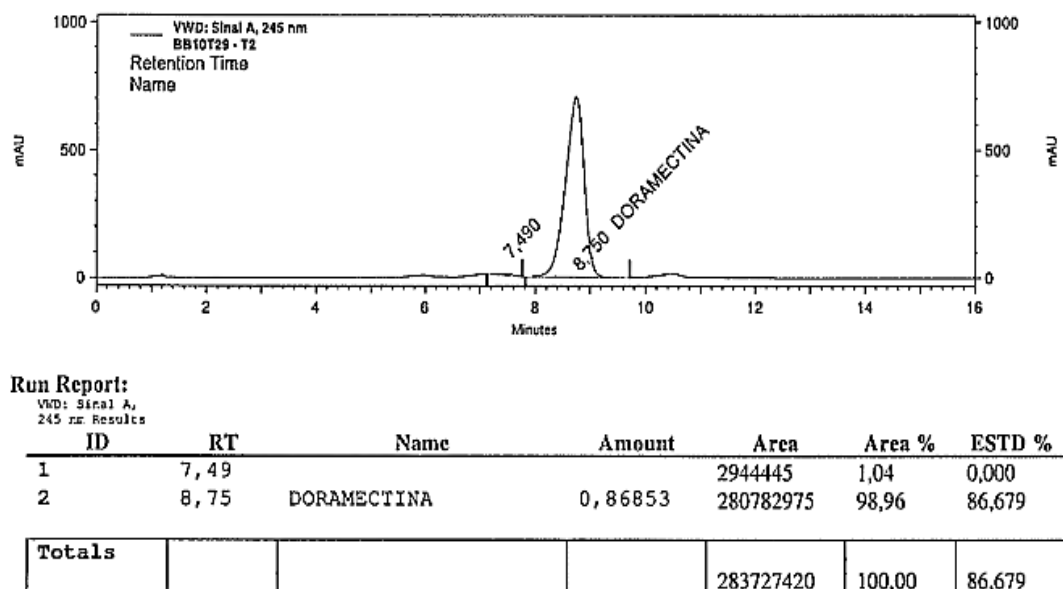
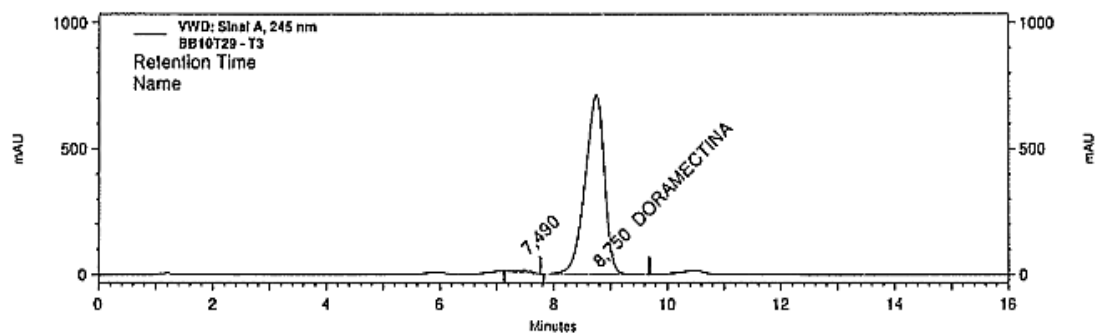
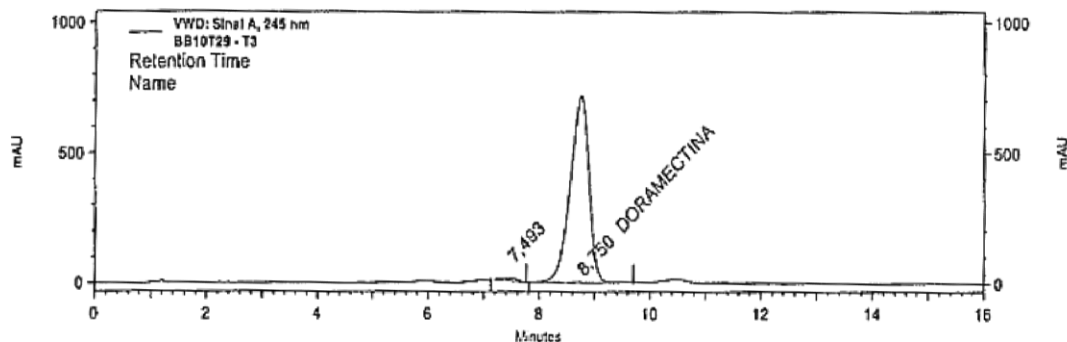


Figura 22: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 3 (tomada 1 de 2).

**Run Report:**VWD: Sinal A, 245 nm  
BB10T29 - T3

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3007769	1,05	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,87379	282485088	98,95	86,686
<b>Totals</b>				285492857	100,00	86,686

Figura 23: Cromatograma amostra de doramectina para o tempo inicial, pesada 3 (tomada 2 de 2).

**Run Report:**VWD: Sinal A, 245 nm  
BB10T29 - T3

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3028473	1,06	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,87363	282434125	98,94	86,670
<b>Totals</b>				285462598	100,00	86,670

Figura 24: Cromatograma solução controle padrão 1 de doramectina para o tempo inicial.

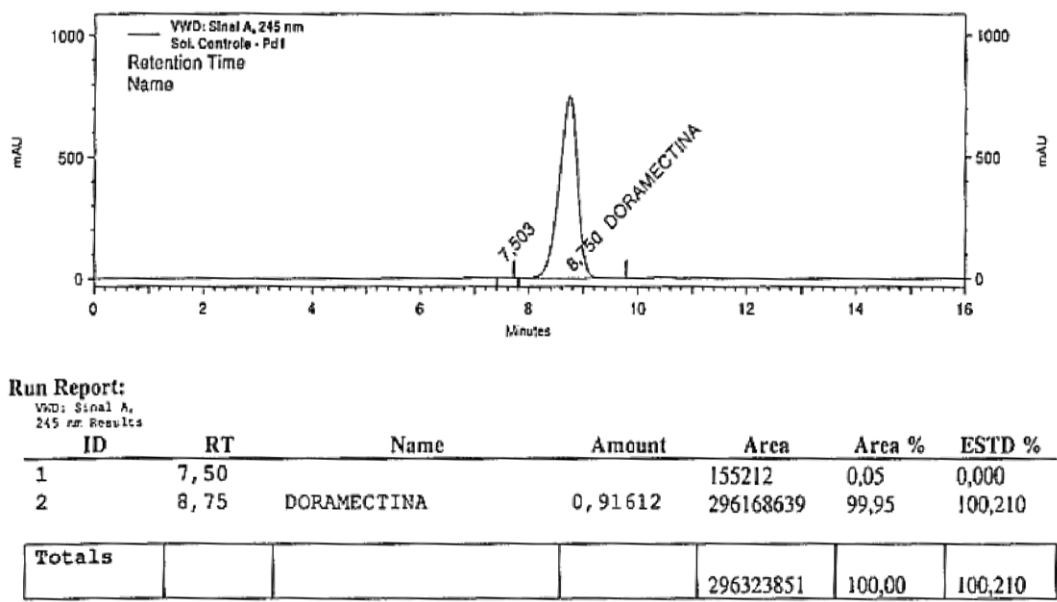
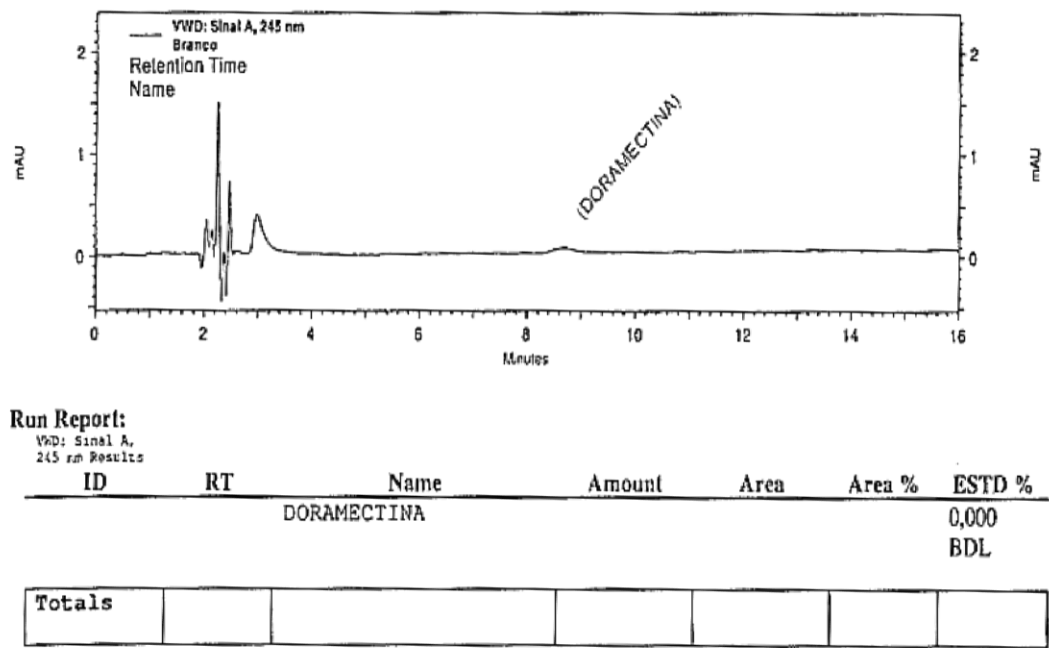


Figura 25: Cromatograma branco para o tempo inicial.



T1 – após 1 semana

Figura 26: Cromatograma pré run padrão 1 de doramectina após uma semana.

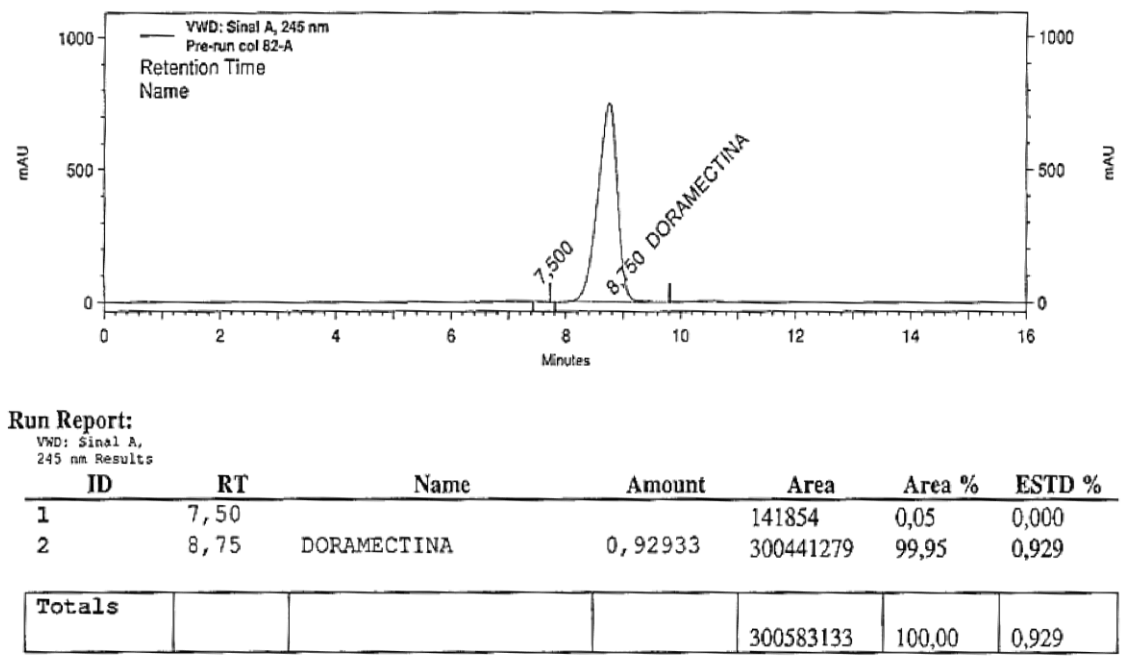


Figura 27: Cromatograma padrão 1 de doramectina após uma semana (triplicata 1 de 3).

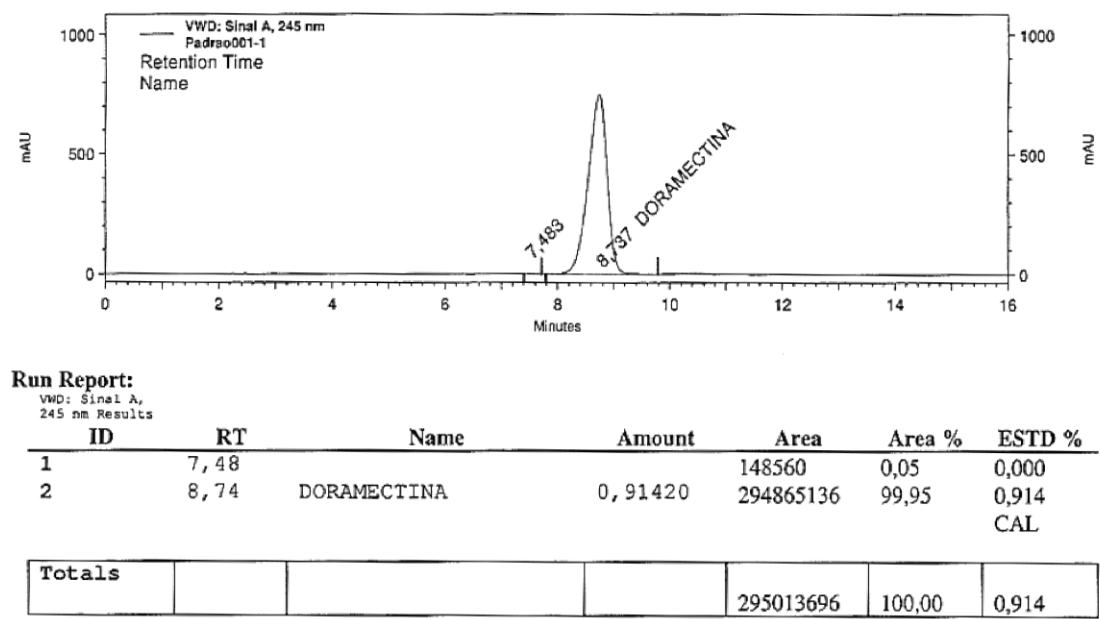
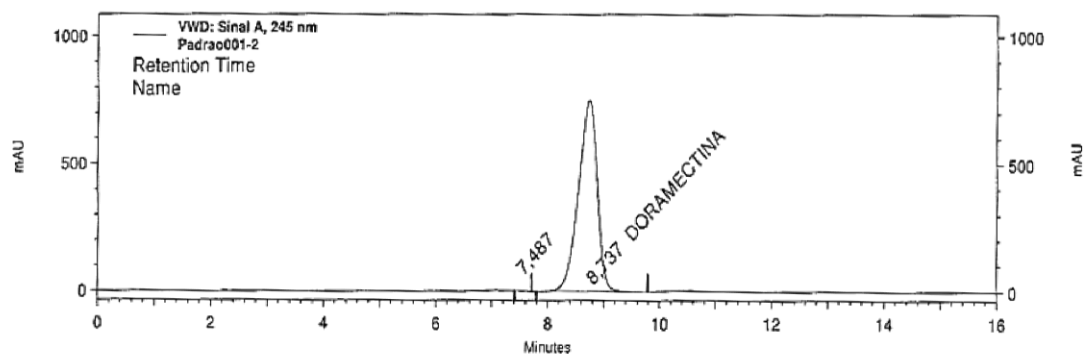


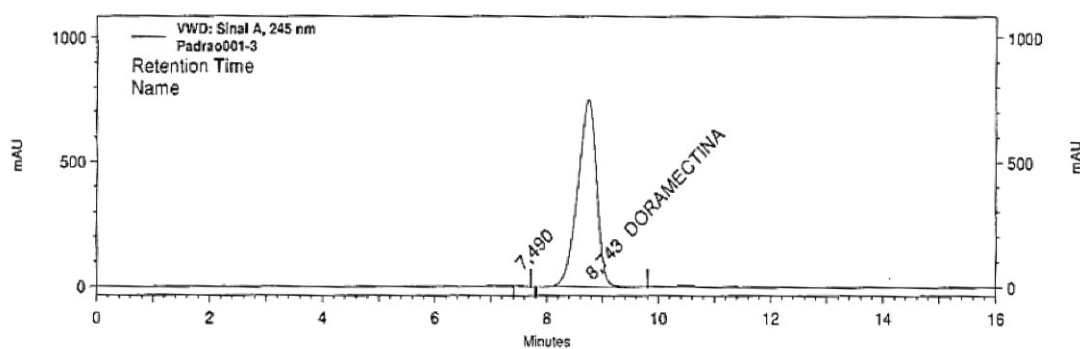
Figura 28: Cromatograma padrão 1 de doramectina após uma semana (triplicata 2 de 3).

**Run Report:**VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			144251	0,05	0,000
2	8,74	DORAMECTINA	0,91420	294555009	99,95	0,914
						CAL

<b>Totals</b>				294699260	100,00	0,914
---------------	--	--	--	-----------	--------	-------

Figura 29: Cromatograma padrão 1 de doramectina após uma semana (triplicata 3 de 3).

**Run Report:**VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			147868	0,05	0,000
2	8,74	DORAMECTINA	0,91420	294483111	99,95	0,914
						CAL

<b>Totals</b>				294630979	100,00	0,914
---------------	--	--	--	-----------	--------	-------

Figura 30: Cromatograma padrão 2 de doramectina após uma semana (triplicata 1 de 3).

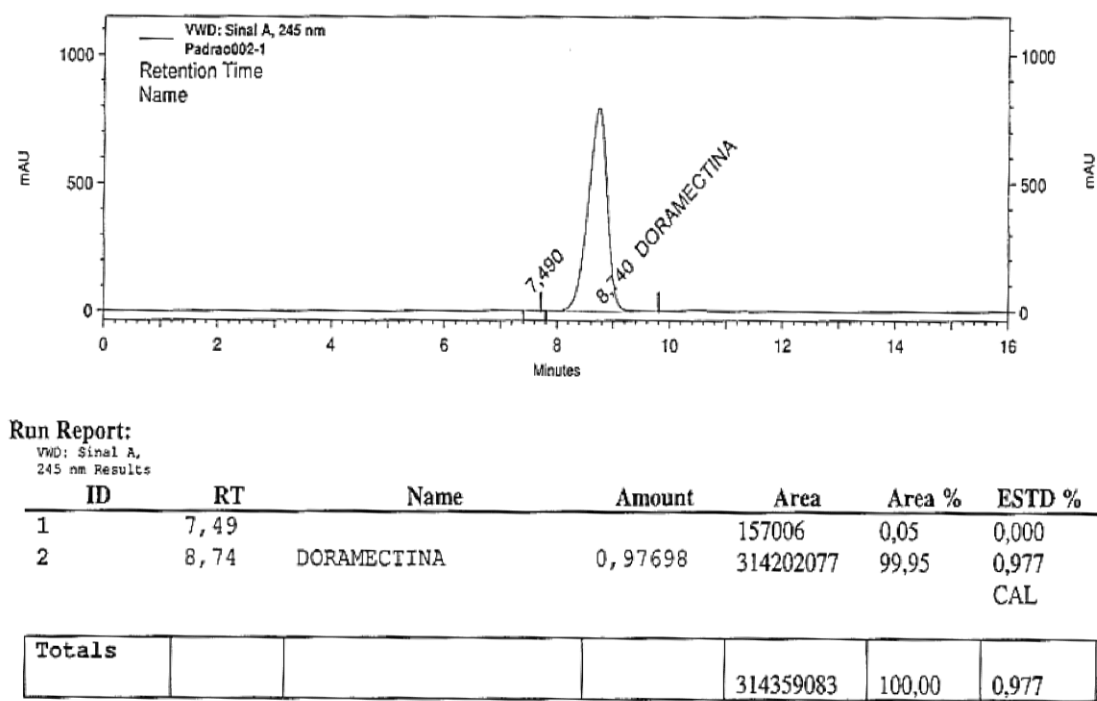


Figura 31: Cromatograma padrão 2 doramectina após uma semana (triplicata 2 de 3).

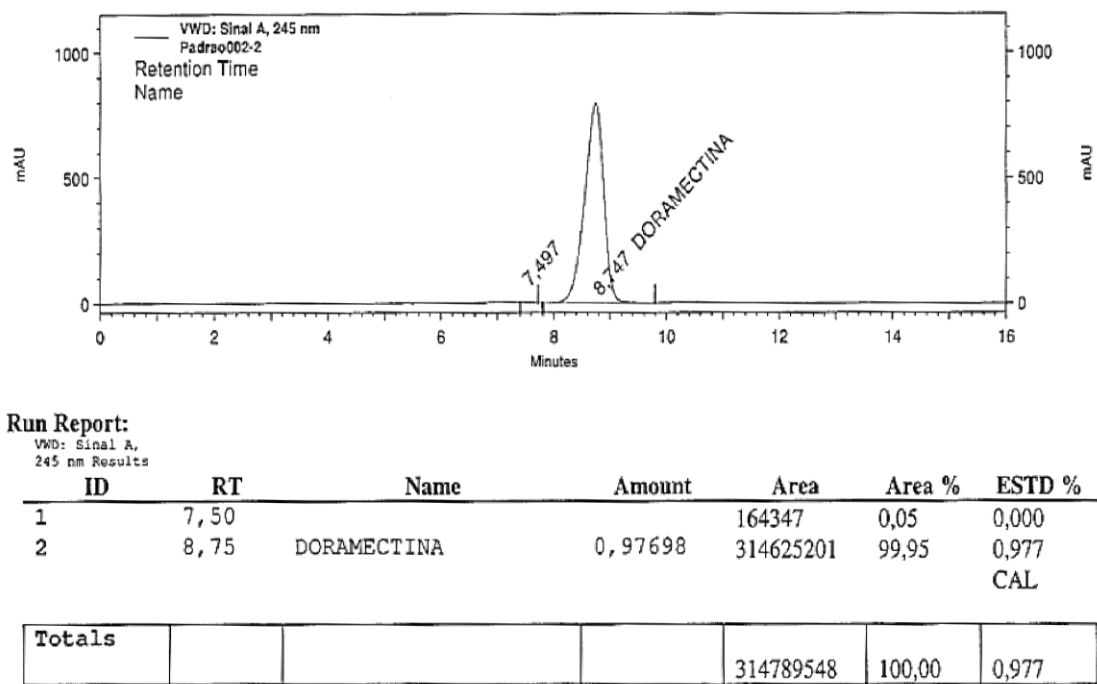
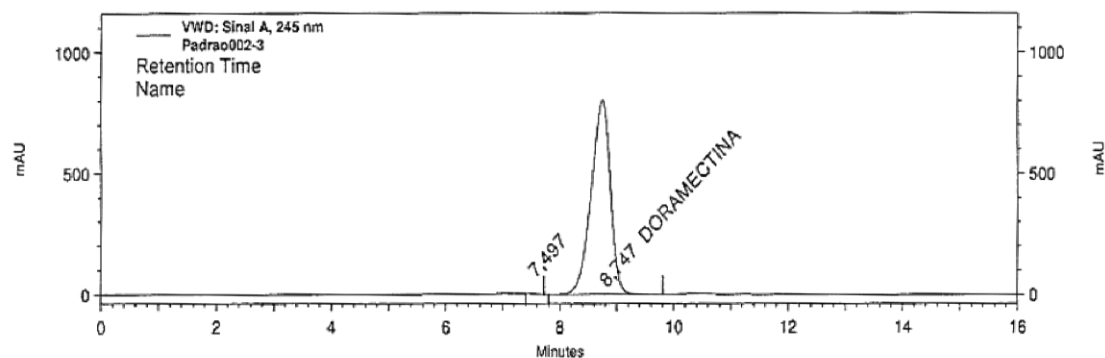


Figura 32: Cromatograma padrão 2 de doramectina após uma semana (triplicata 3 de 3).



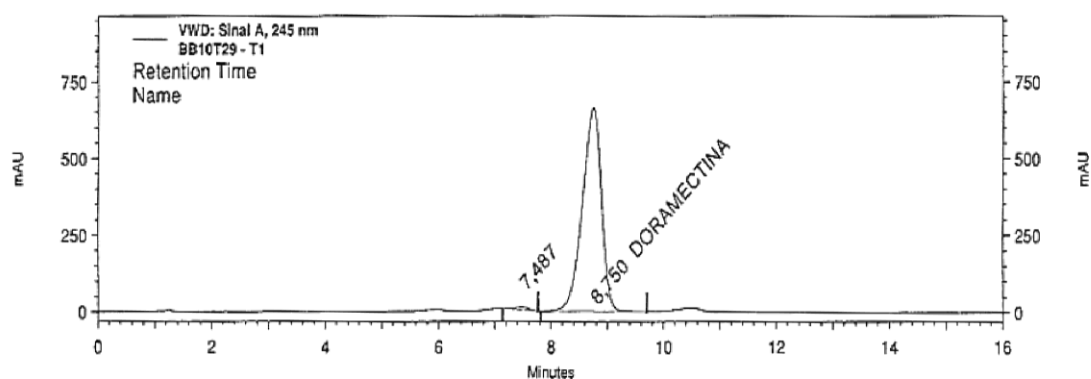
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,50			167029	0,05	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,97698	314736980	99,95	0,977
						CAL

<b>Totals</b>				314904009	100,00	0,977
---------------	--	--	--	-----------	--------	-------

Figura 33: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2). Temperatura - 20°C.



**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			2767920	1,04	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,81609	262860724	98,96	81,284

<b>Totals</b>				265628644	100,00	81,284
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 34: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2). Temperatura - 20°C.

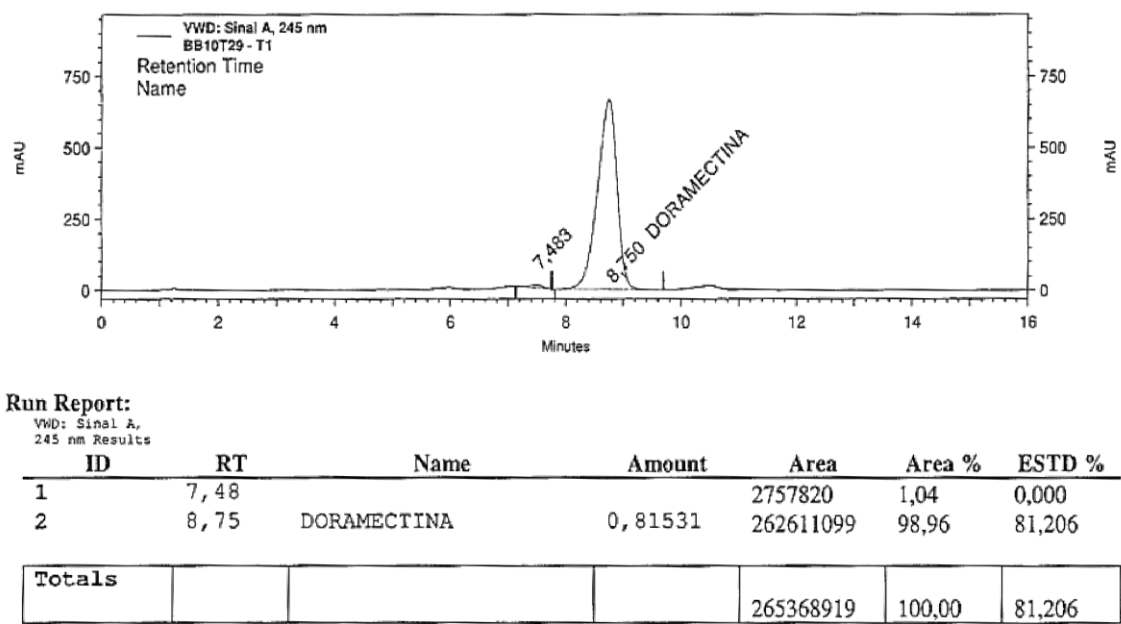


Figura 35: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2). Temperatura - 20°C.

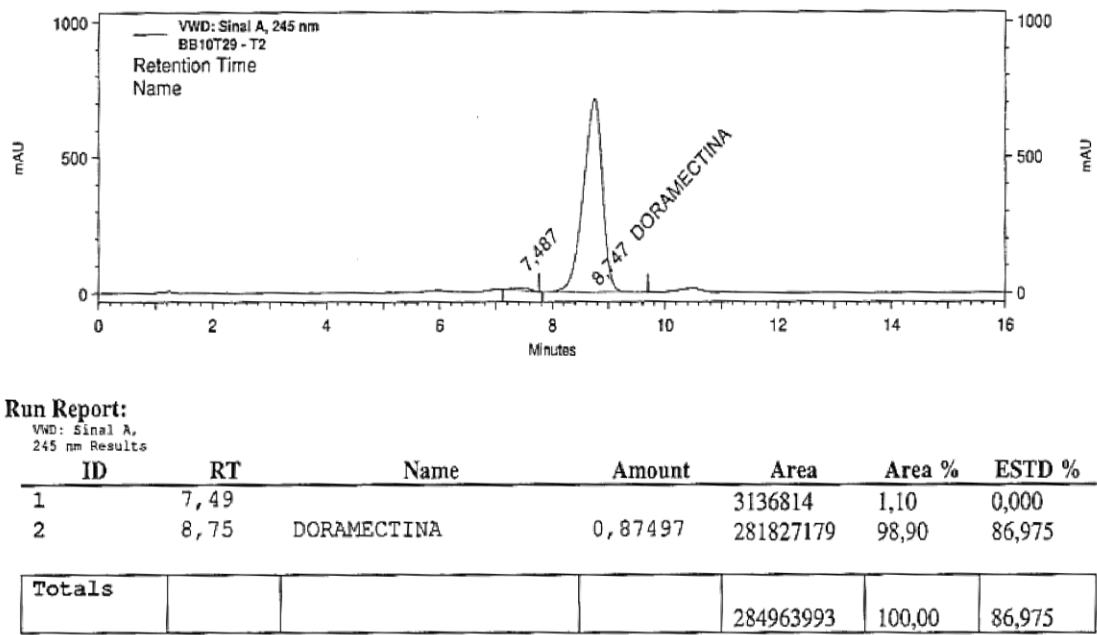
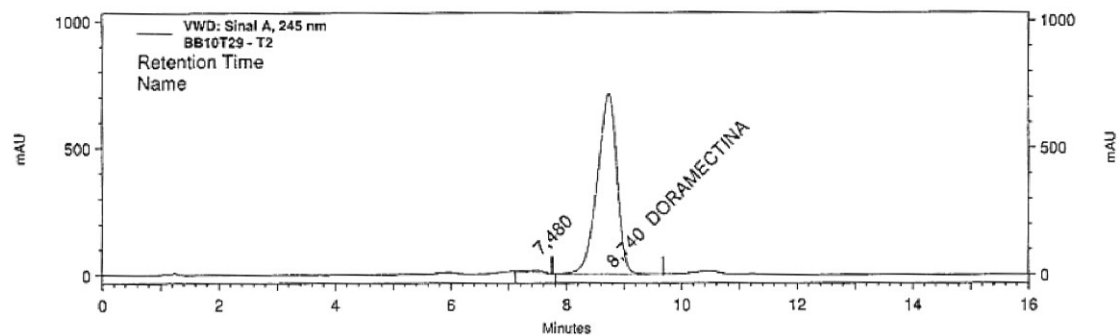




Figura 36: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2). Temperatura - 20°C.

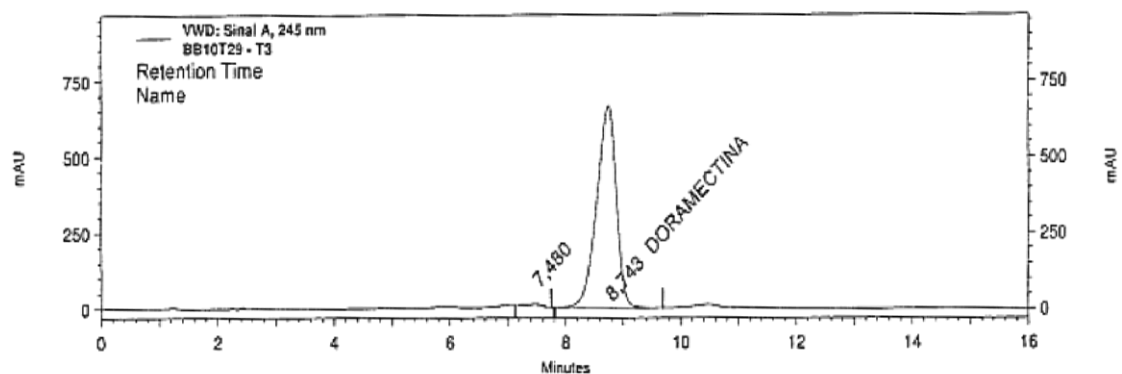


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,48			3132516	1,10	0,000
2	8,74	DORAMECTINA	0,87328	281283566	98,90	86,808
<b>Totals</b>				284416082	100,00	86,808

Figura 37: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2). Temperatura - 20°C.



**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,48			2518740	0,95	0,000
2	8,74	DORAMECTINA	0,81859	263668192	99,05	81,210
<b>Totals</b>				266186932	100,00	81,210

Figura 38: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2). Temperatura - 20°C.

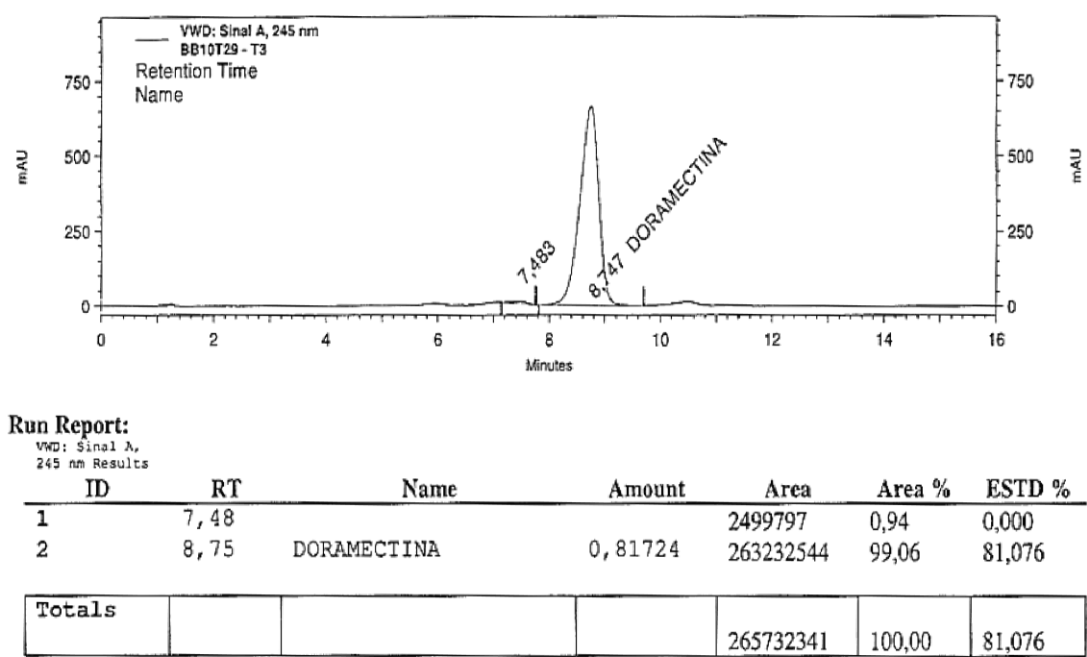


Figura 39: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2). Temperatura 4°C.

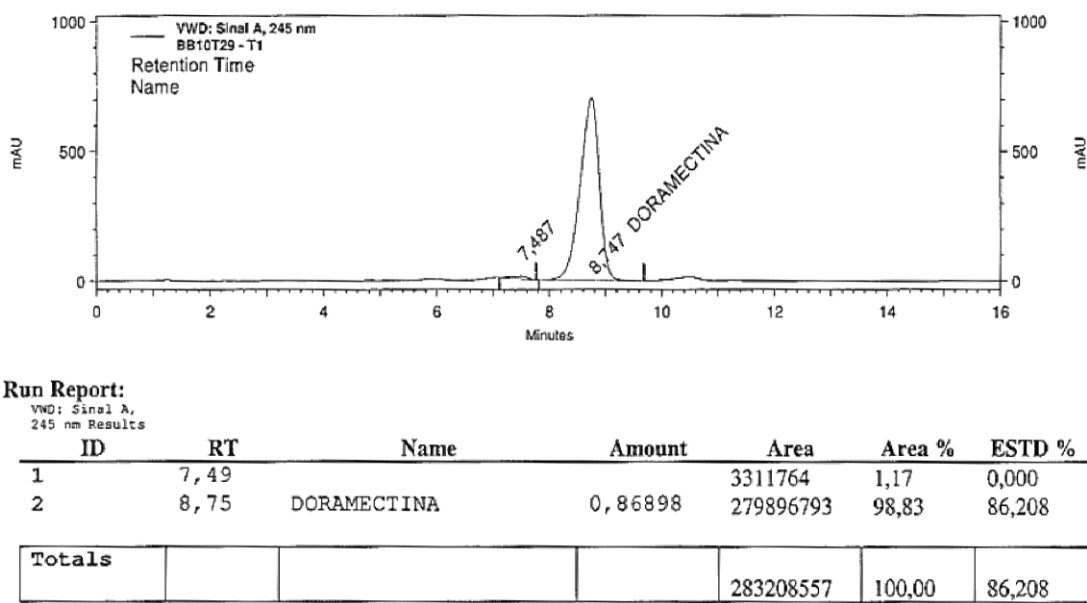


Figura 40: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

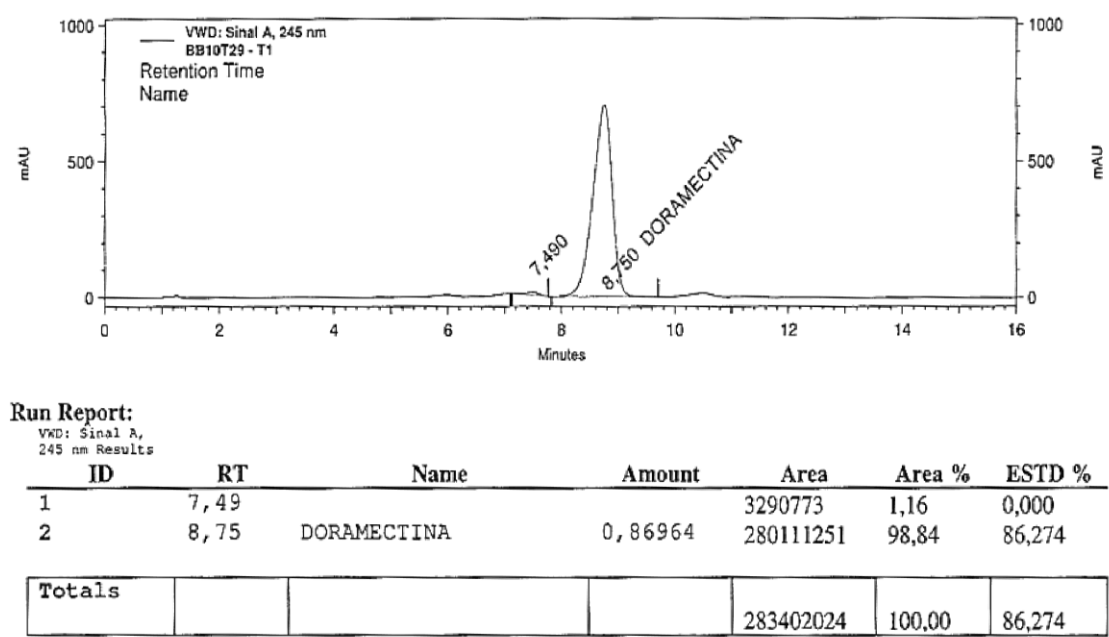


Figura 41: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

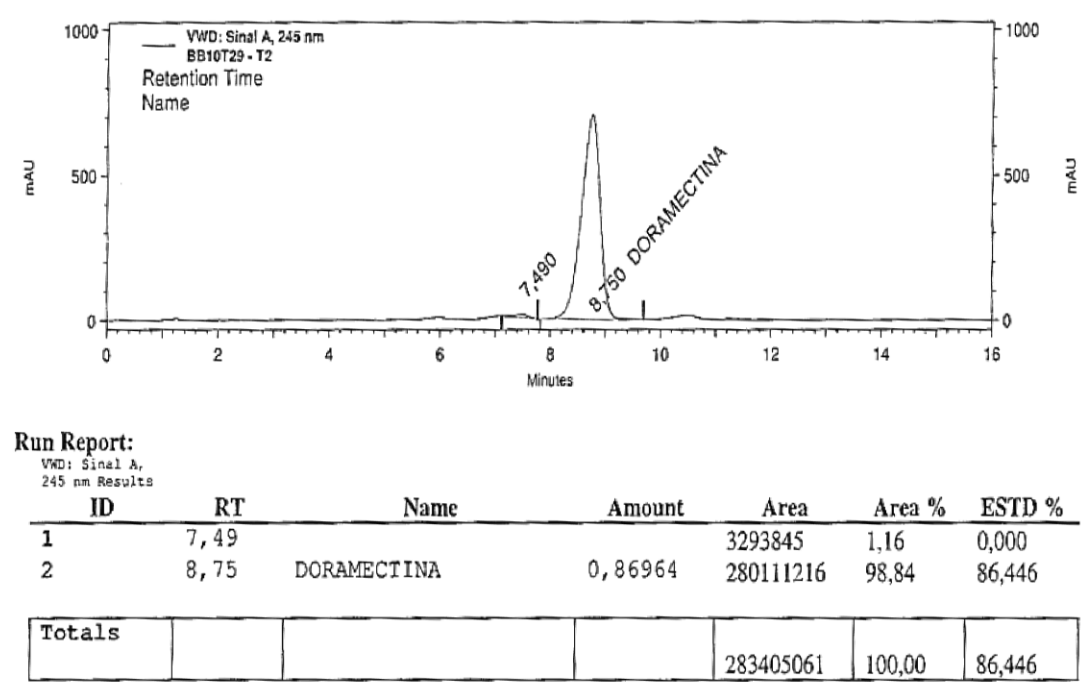
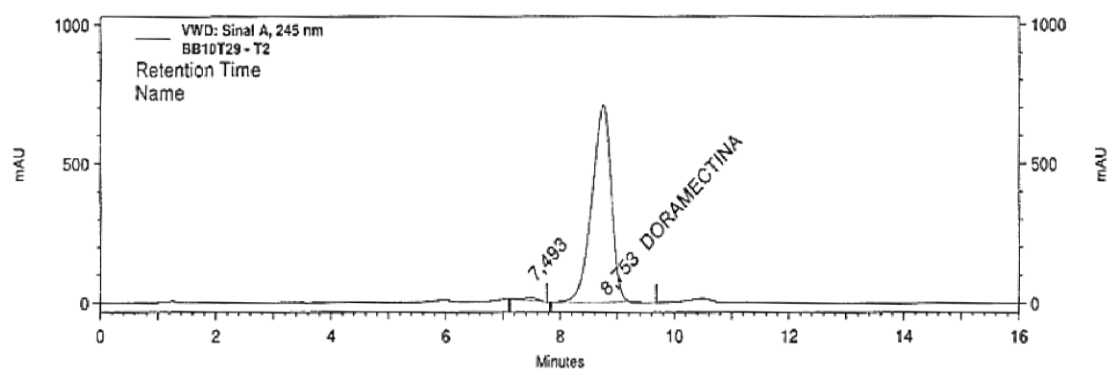


Figura 42: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

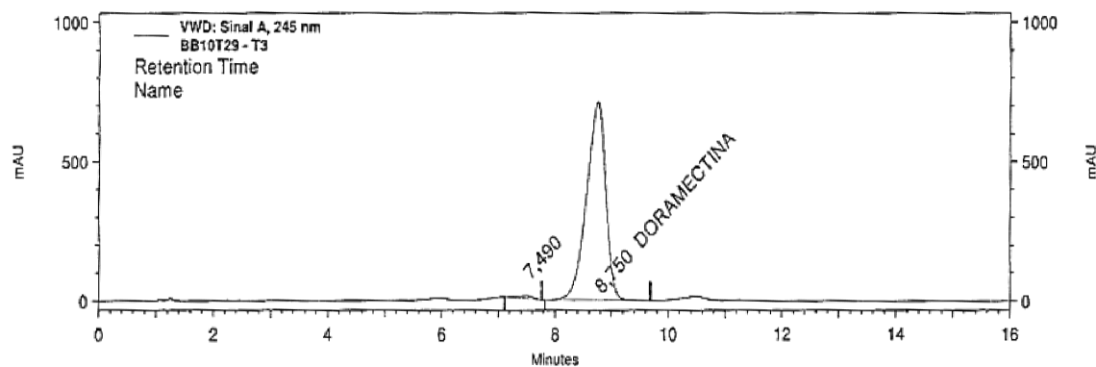


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3362339	1,19	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,86964	280108556	98,81	86,445
<b>Totals</b>				283470895	100,00	86,445

Figura 43: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

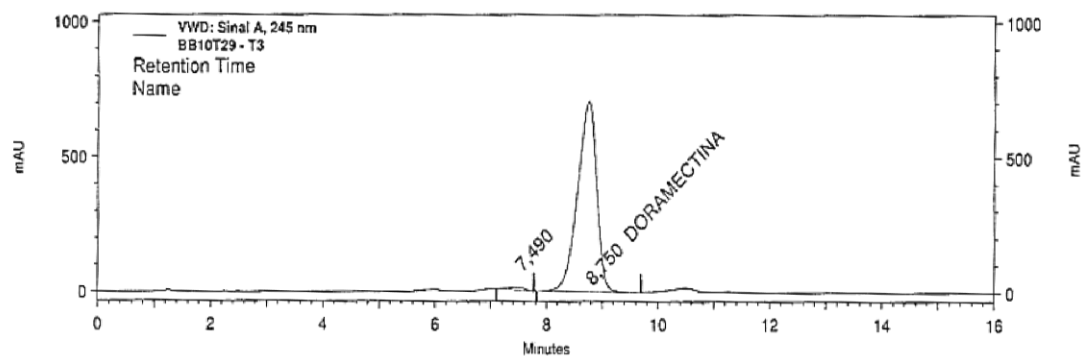


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3275400	1,15	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,87487	281792935	98,85	86,620
<b>Totals</b>				285068335	100,00	86,620

Figura 44: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.



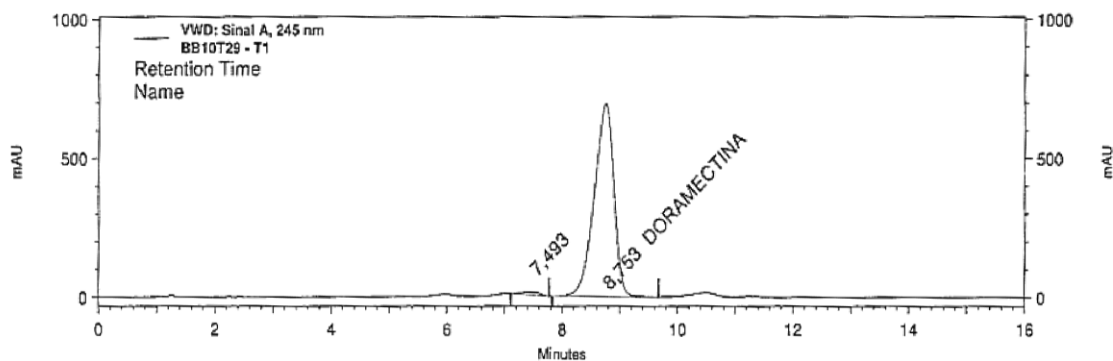
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3411586	1,20	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,87546	281982921	98,80	86,679

<b>Totals</b>				285394507	100,00	86,679
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 45: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.



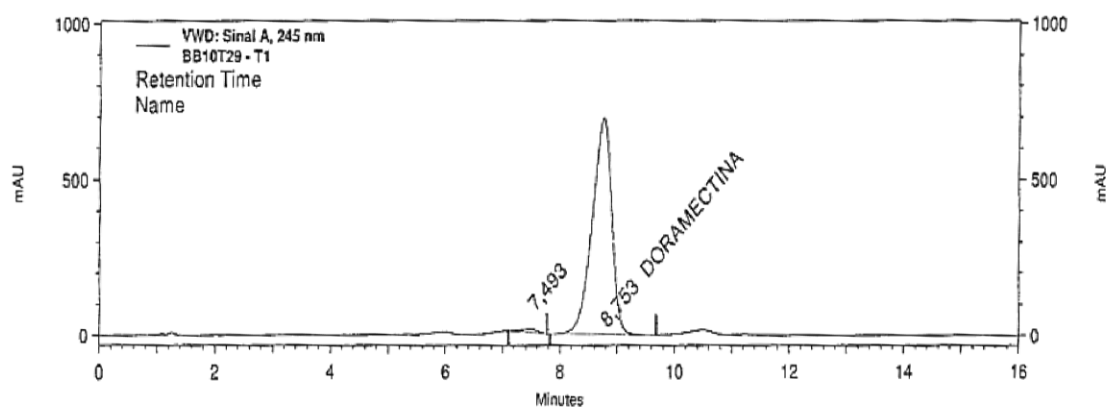
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3573123	1,28	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,85860	276552961	98,72	85,178

<b>Totals</b>				280126084	100,00	85,178
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 46: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

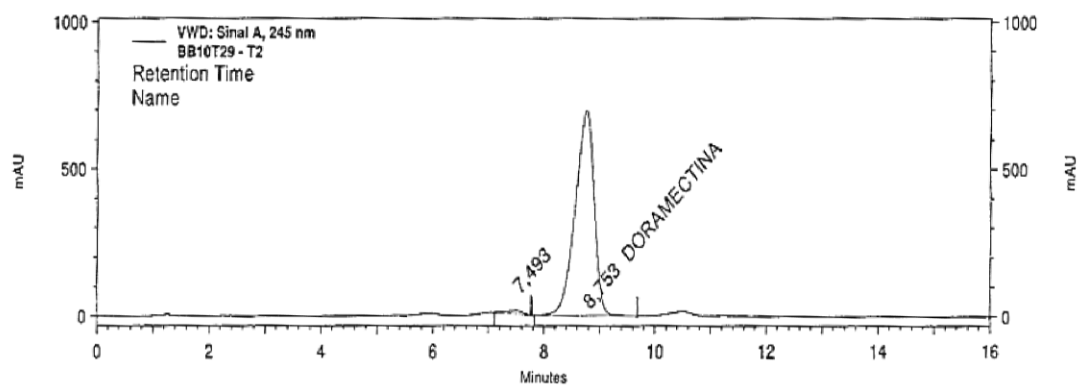


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3652432	1,30	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,85865	276569615	98,70	85,183
<b>Totals</b>				280222047	100,00	85,183

Figura 47: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

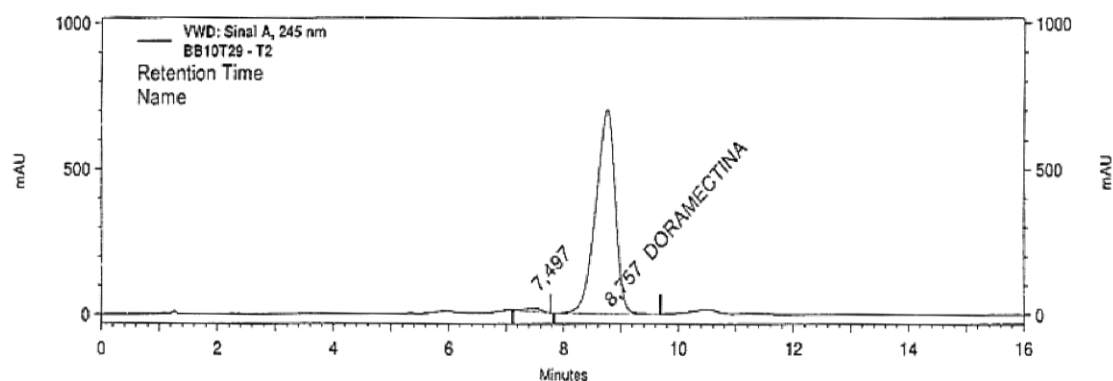


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3737631	1,33	0,000
2	8,75	DORAMECTINA	0,86140	277456083	98,67	85,456
<b>Totals</b>				281193714	100,00	85,456

Figura 48: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.



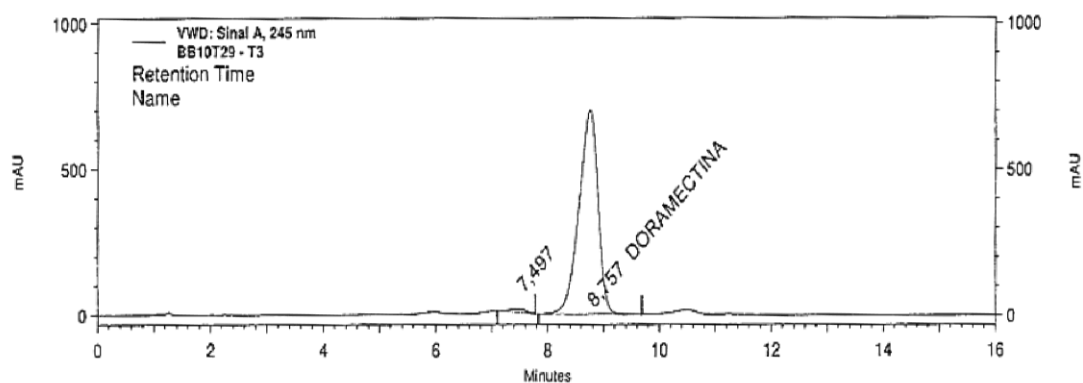
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,50			3786222	1,34	0,000
2	8,76	DORAMECTINA	0,86305	277986196	98,66	85,620

<b>Totals</b>				281772418	100,00	85,620
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 49: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.



**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,50			3978158	1,41	0,000
2	8,76	DORAMECTINA	0,86246	277796786	98,59	85,055

<b>Totals</b>				281774944	100,00	85,055
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 50: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C

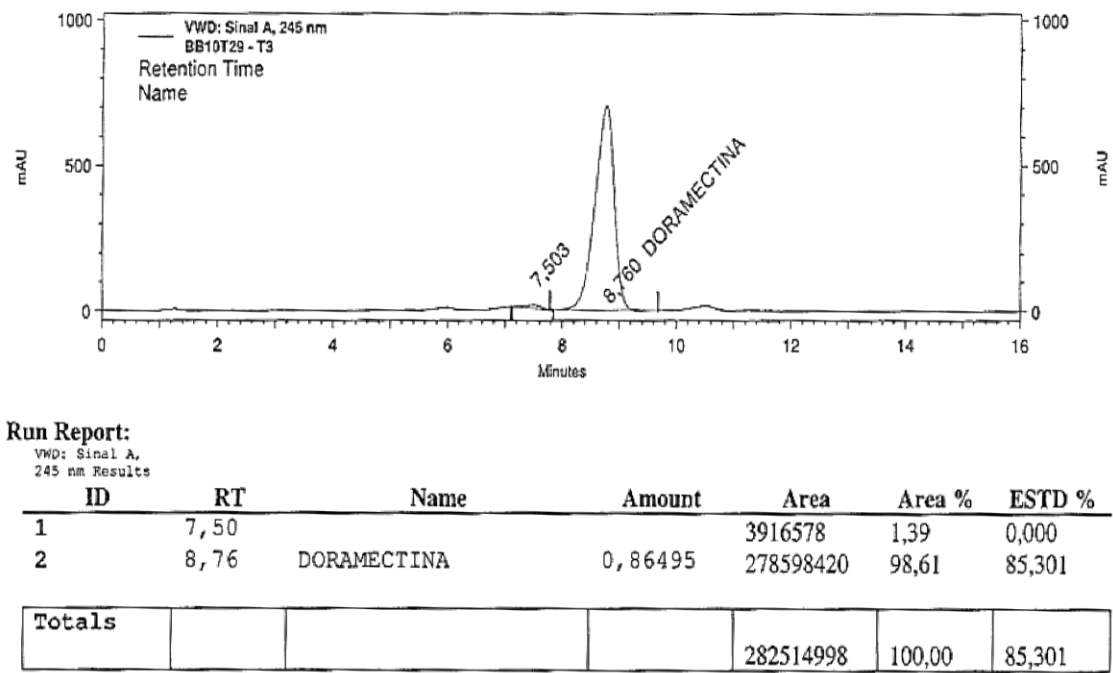


Figura 51: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

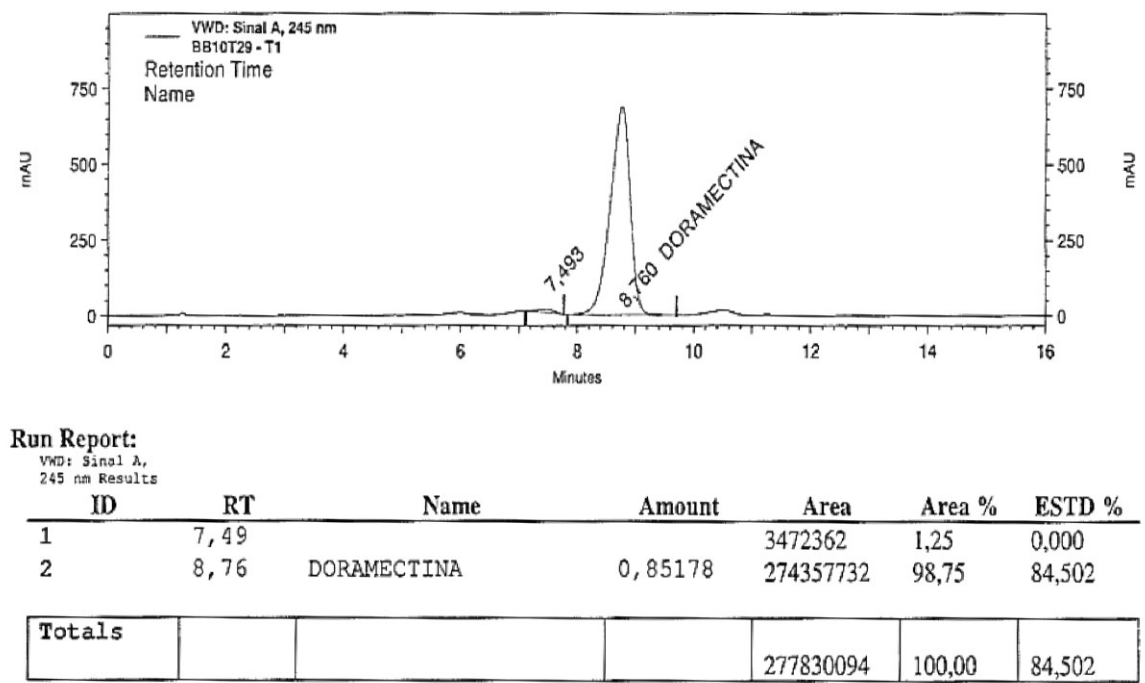
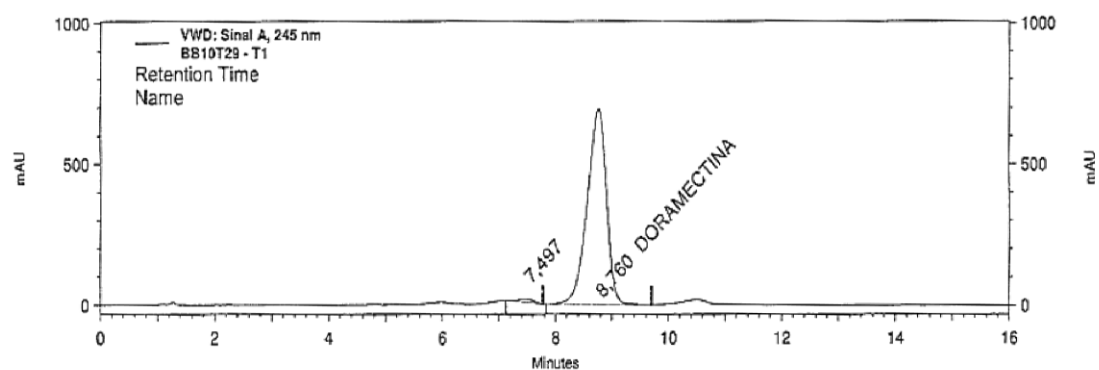




Figura 52: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

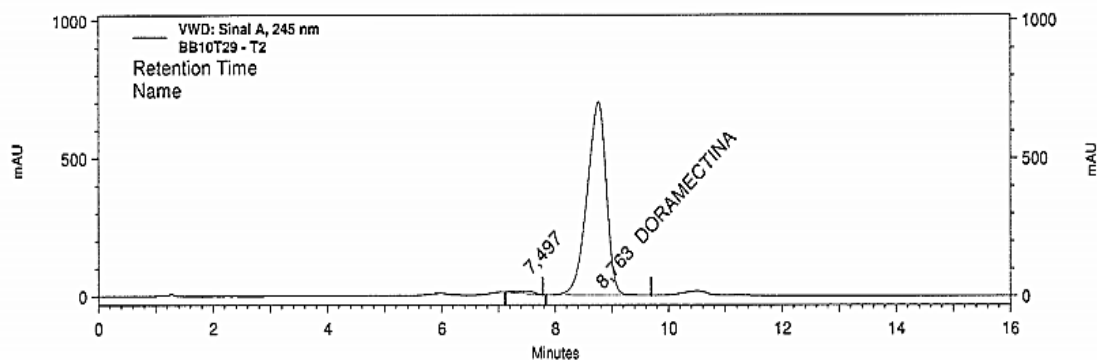


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,50			3451119	1,24	0,000
2	8,76	DORAMECTINA	0,85190	274394802	98,76	84,514
<b>Totals</b>				277845921	100,00	84,514

Figura 53: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

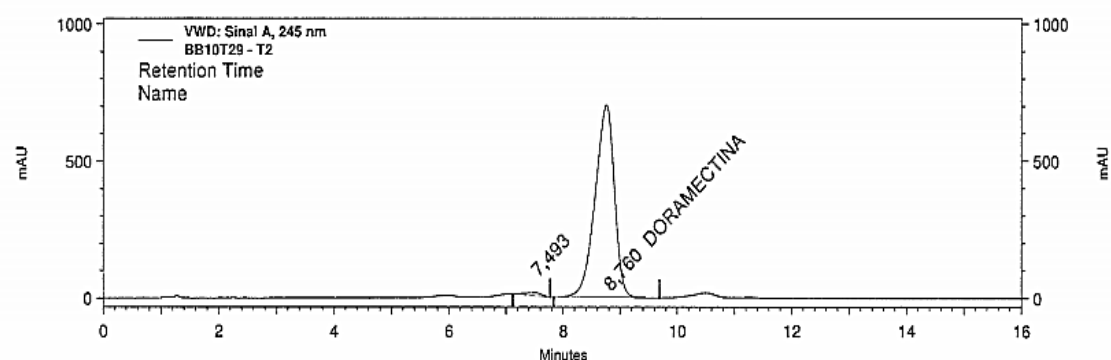


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,50			3414593	1,22	0,000
2	8,76	DORAMECTINA	0,86141	277460497	98,78	85,289
<b>Totals</b>				280875090	100,00	85,289

Figura 54: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

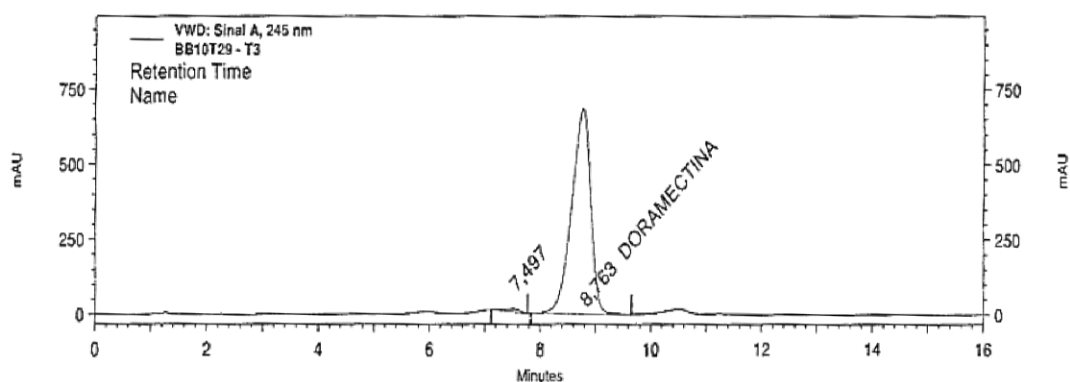


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3443660	1,23	0,000
2	8,76	DORAMECTINA	0,86155	277503709	98,77	85,302
<b>Totals</b>				280947369	100,00	85,302

Figura 55: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.



**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,50			3339445	1,20	0,000
2	8,76	DORAMECTINA	0,85087	274065615	98,80	84,918
<b>Totals</b>				277405060	100,00	84,918

Figura 56: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

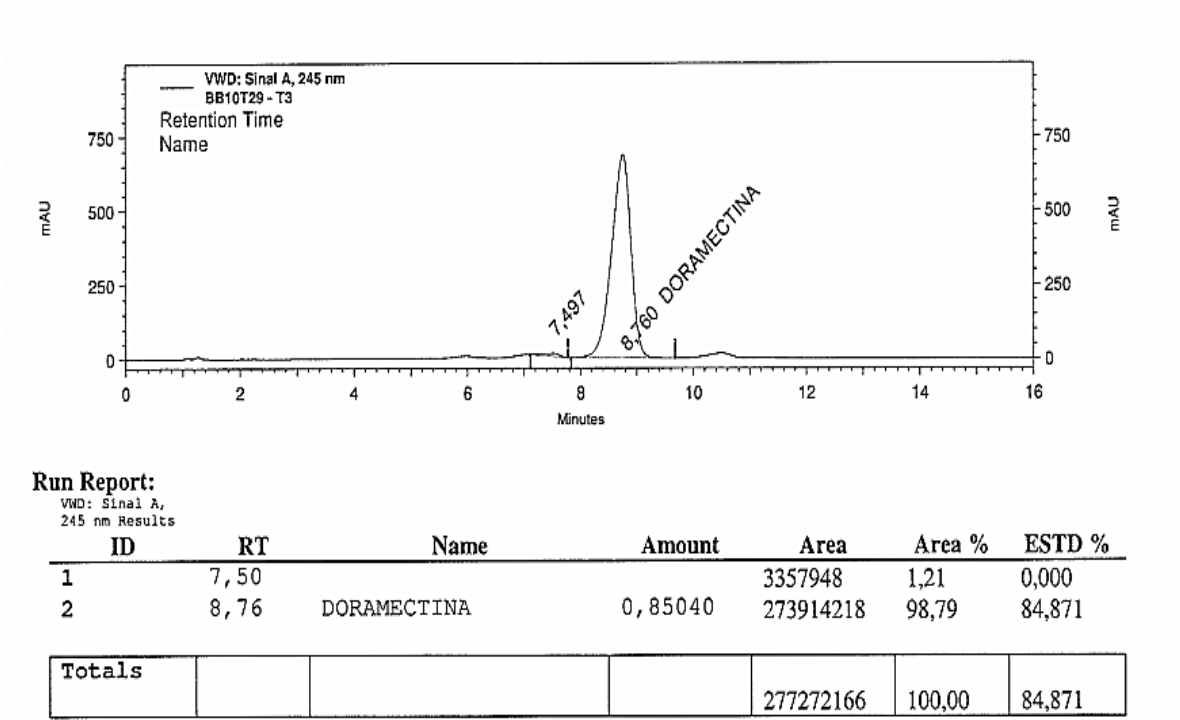


Figura 57: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.

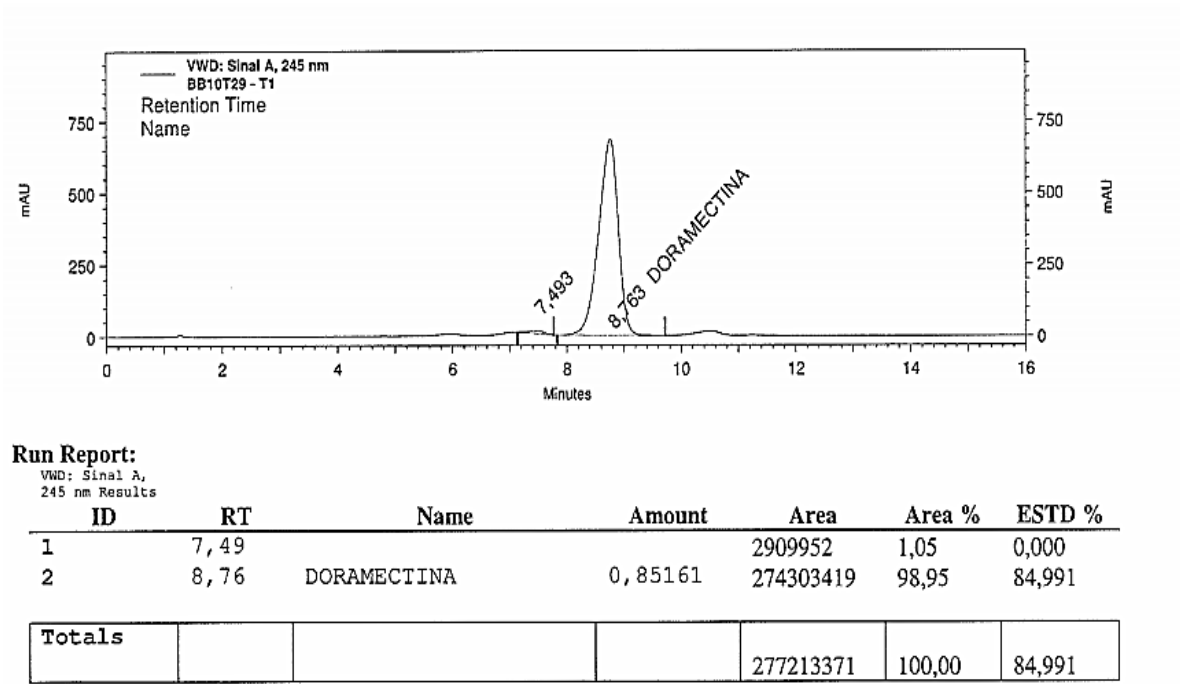


Figura 58: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.

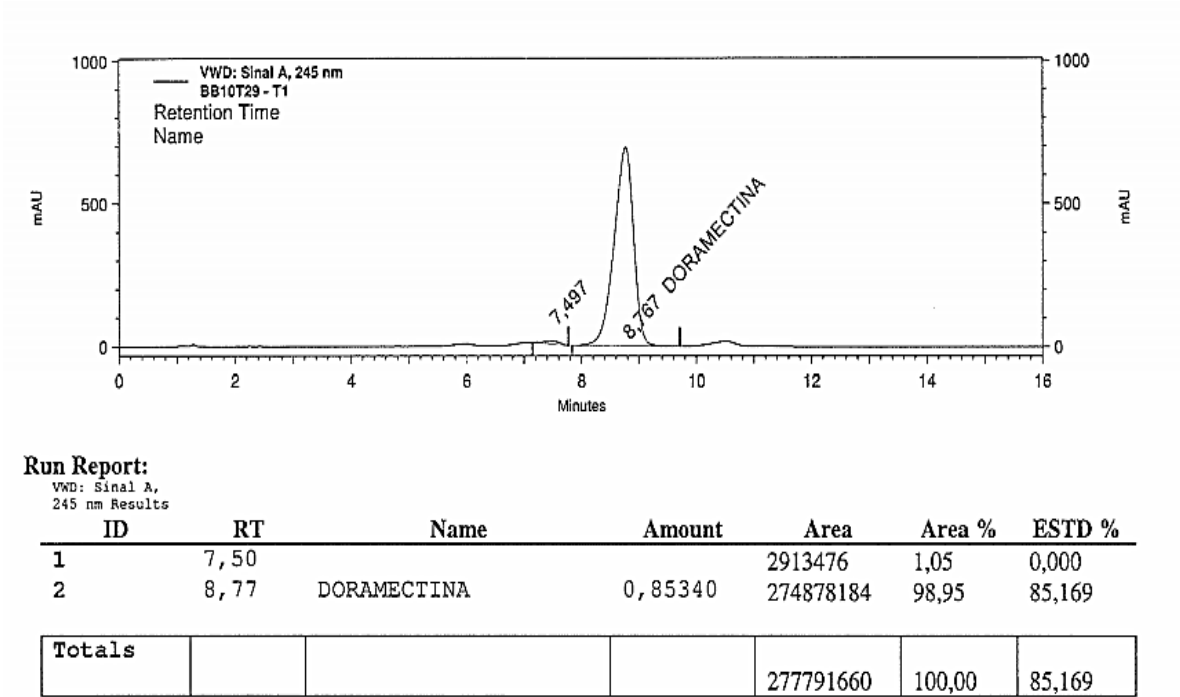


Figura 59: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.

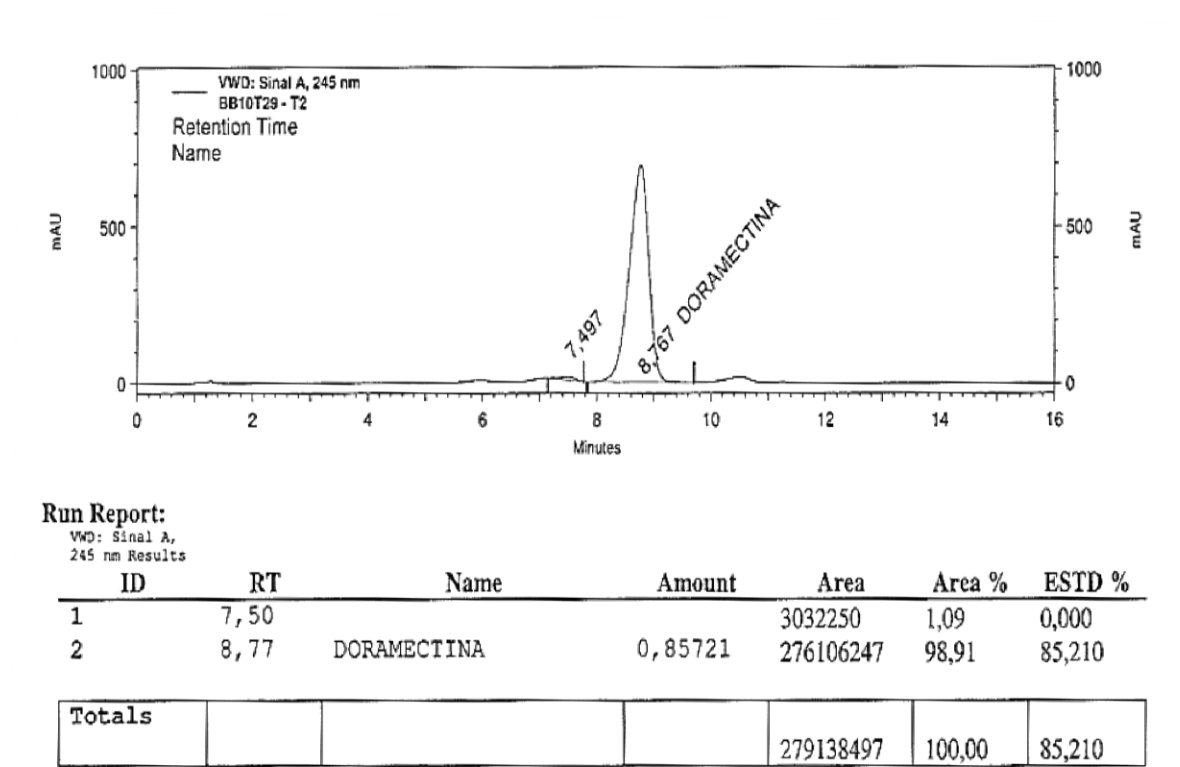
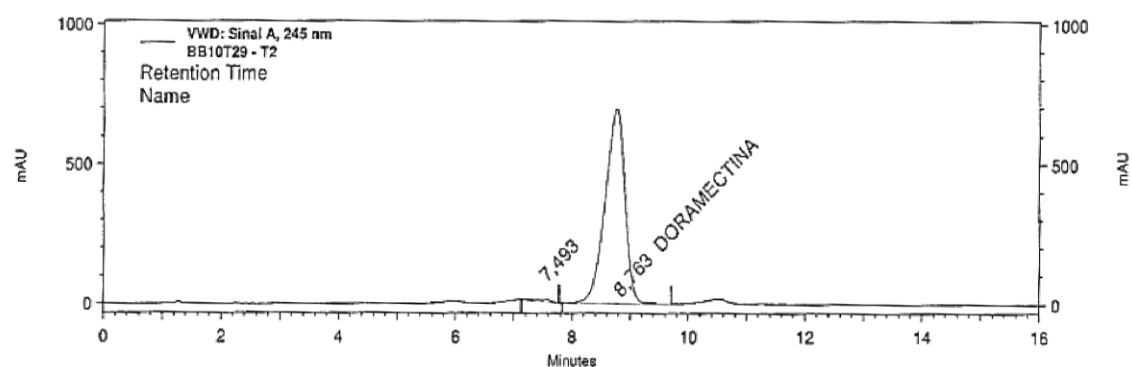


Figura 60: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.



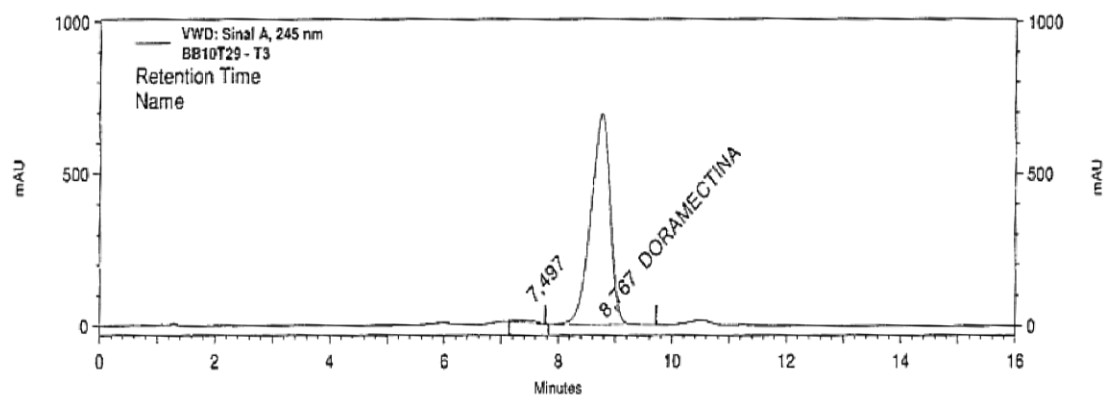
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,49			3069561	1,10	0,000
2	8,76	DORAMECTINA	0,85765	276247679	98,90	85,253

<b>Totals</b>				279317240	100,00	85,253
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 61: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.



**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,50			2971479	1,06	0,000
2	8,77	DORAMECTINA	0,85760	276232508	98,94	85,419

<b>Totals</b>				279203987	100,00	85,419
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 62: Cromatograma amostra de doramectina após uma semana, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.

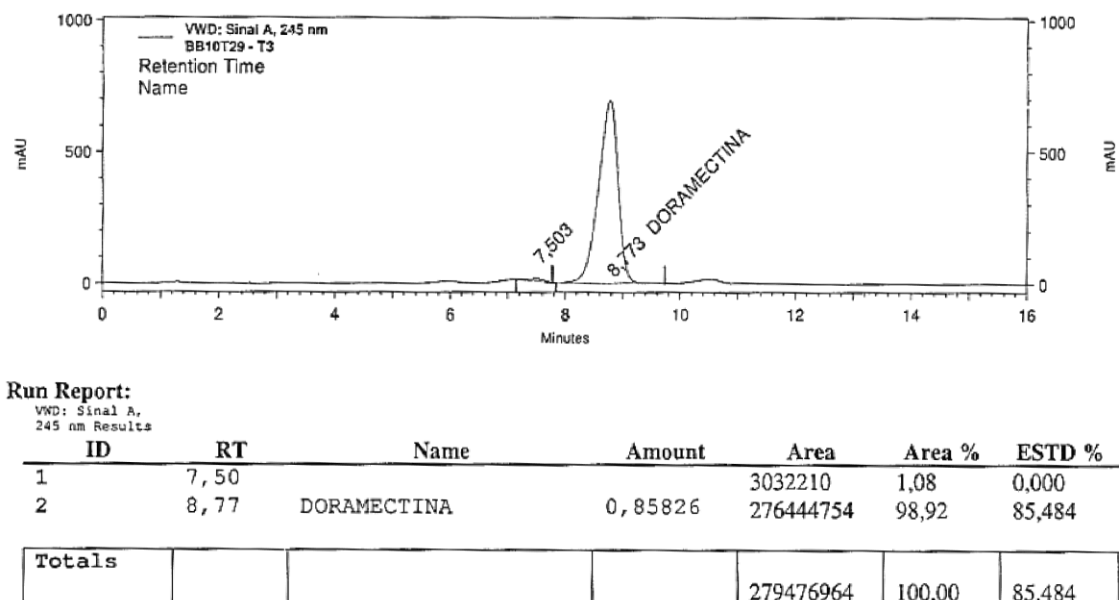


Figura 63: Cromatograma solução controle padrão 1 de doramectina após uma semana.

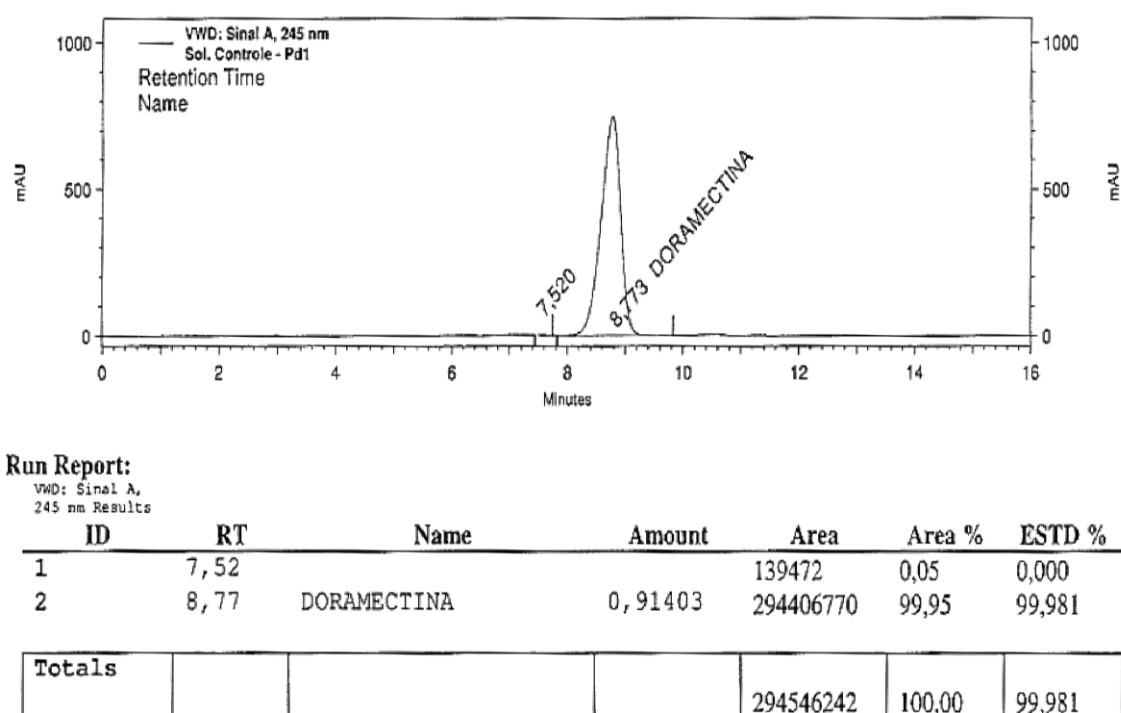
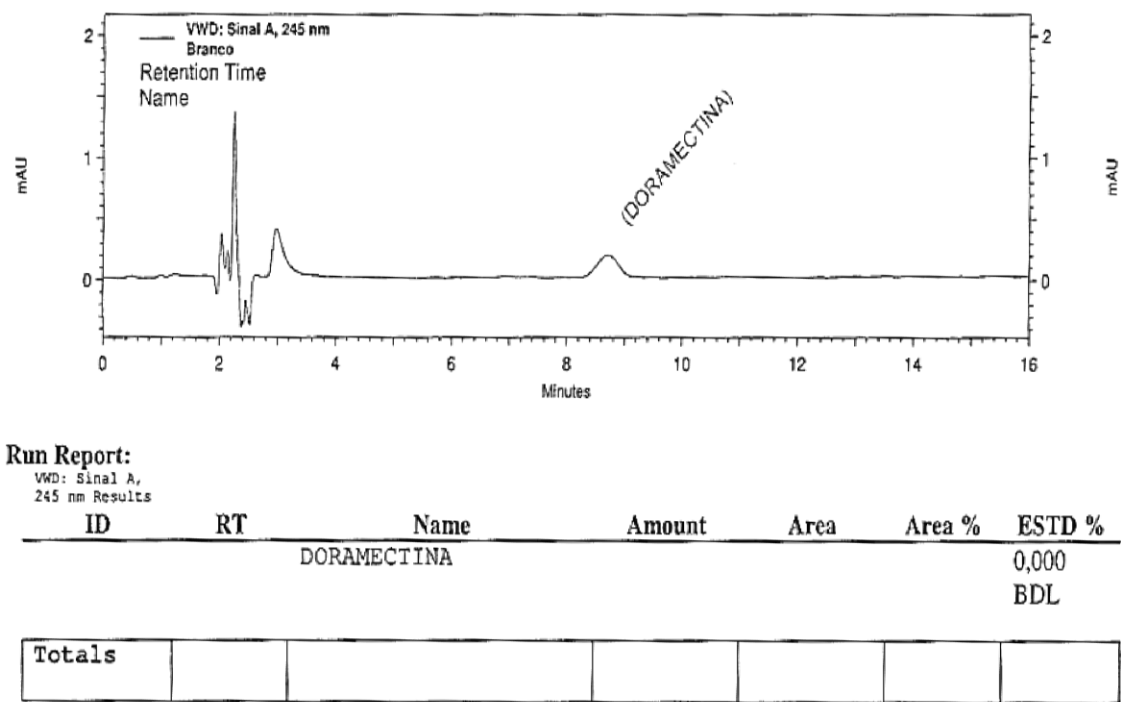


Figura 64: Cromatograma branco após uma semana.



T2 - após 2 semana

Figura 65: Cromatograma pré run padrão 1 de doramectina após duas semanas.

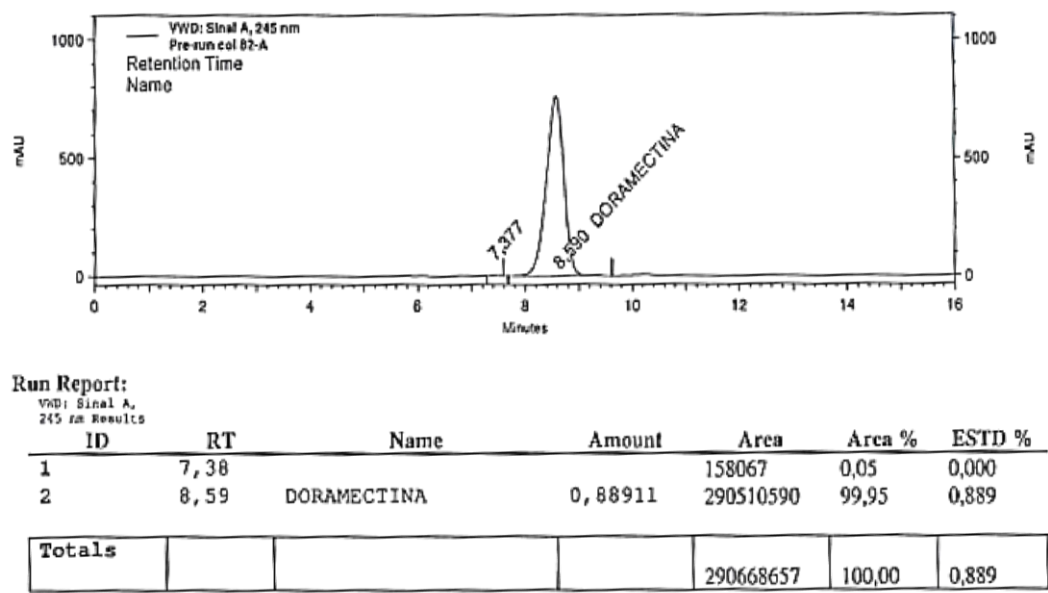
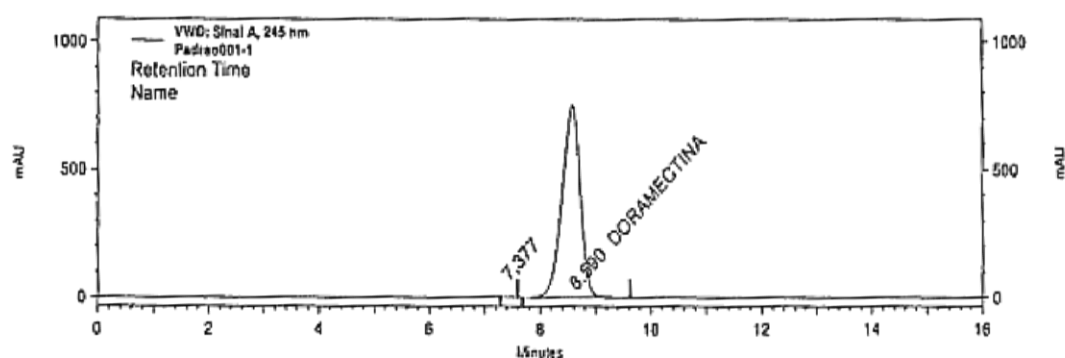


Figura 66: Cromatograma padrão 1 de doramectina após duas semanas (triplicata 1 de 3).

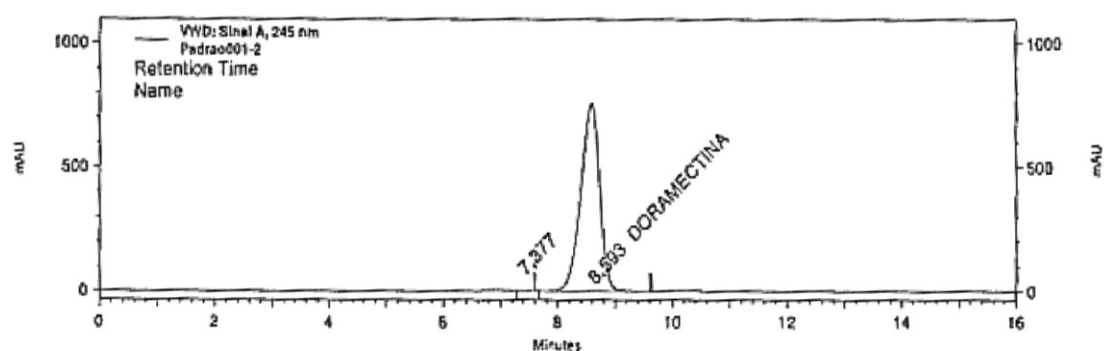


Run Report:  
VWD: Sinal A,  
245 nm Resulta

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,38			155830	0,05	0,000
2	8,59	DORAMECTINA	0,91420	290117740	99,95	0,914
						CAL

Totals				290273570	100,00	0,914
--------	--	--	--	-----------	--------	-------

Figura 67: Cromatograma padrão 1 de doramectina após duas semanas (triplicata 2 de 3).



Run Report:  
VWD: Sinal A,  
245 nm Resulta

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,38			159842	0,06	0,000
2	8,59	DORAMECTINA	0,91420	290326683	99,94	0,914
						CAL

Totals				290486525	100,00	0,914
--------	--	--	--	-----------	--------	-------



Figura 68: Cromatograma padrão 1 de doramectina após duas semanas (triplicata 3 de 3).

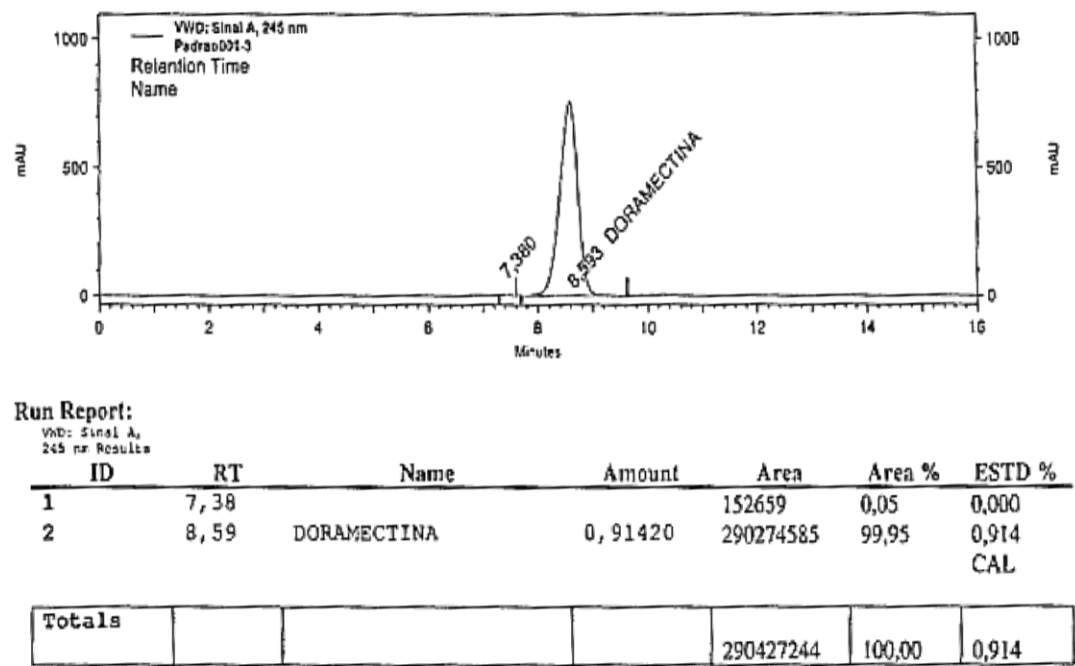


Figura 69: Cromatograma padrão 2 de doramectina após duas semanas (triplicata 1 de 3).

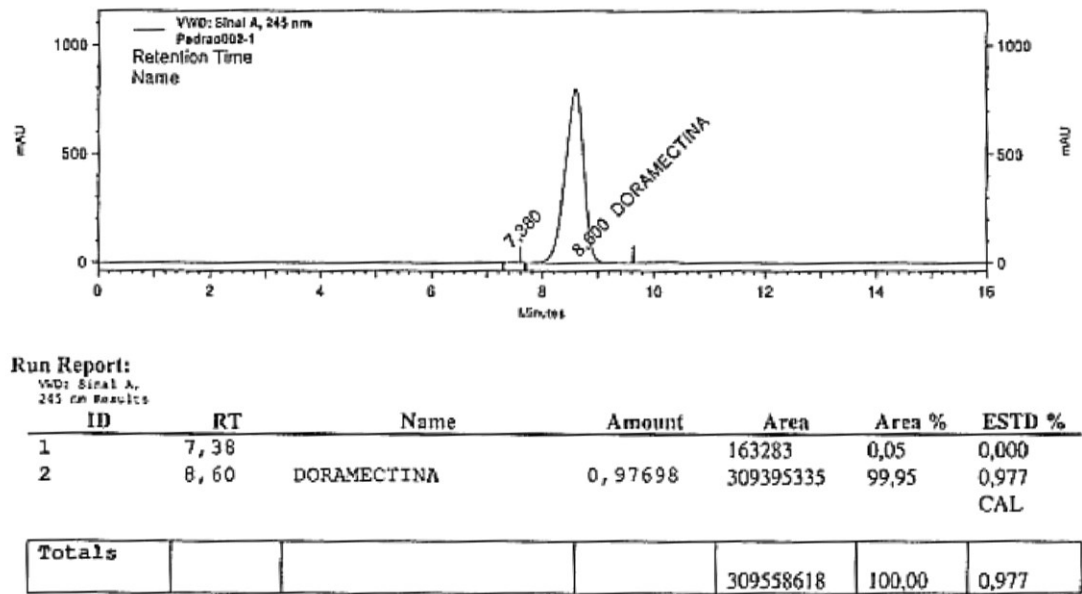


Figura 70: Cromatograma padrão 2 de doramectina após duas semanas (triplicata 2 de 3).

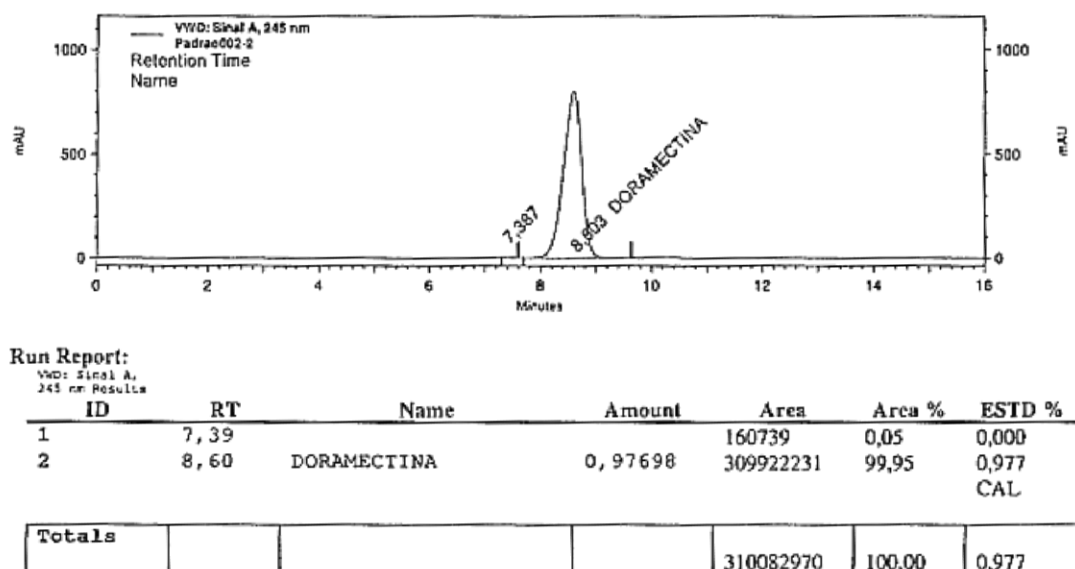


Figura 71: Cromatograma padrão 2 de doramectina após duas semanas (triplicata 3 de 3).

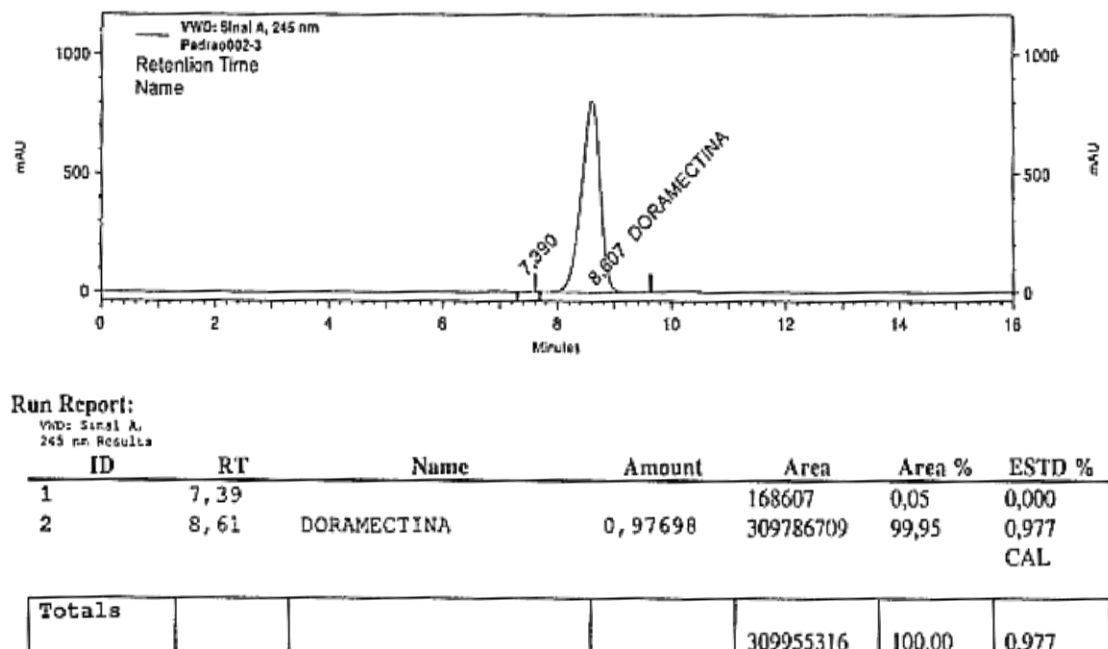
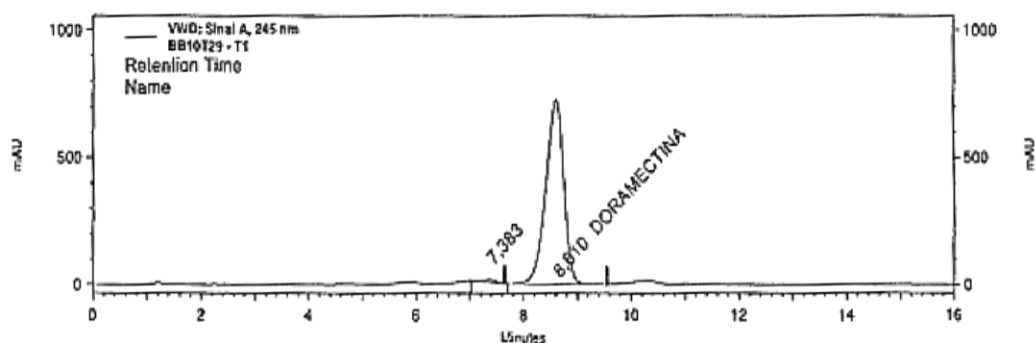


Figura 72: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura - 20°C.

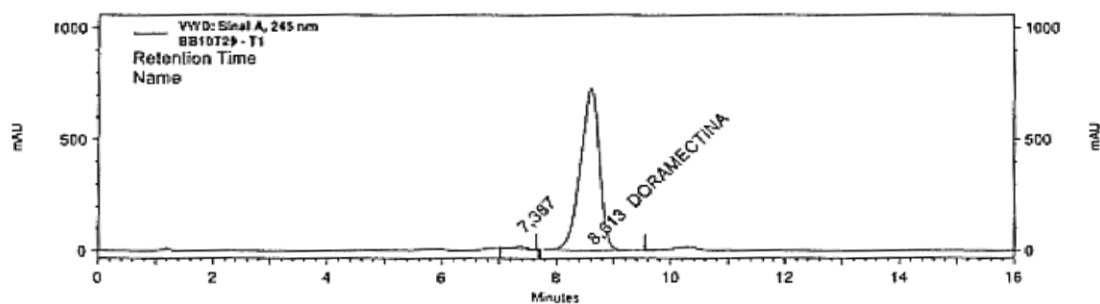


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,38			2991619	1,05	0,000
2	8,61	DORAMECTINA	0,89153	282815557	98,95	86,389
<b>Totals</b>				285807176	100,00	86,389

Figura 73: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura - 20°C.

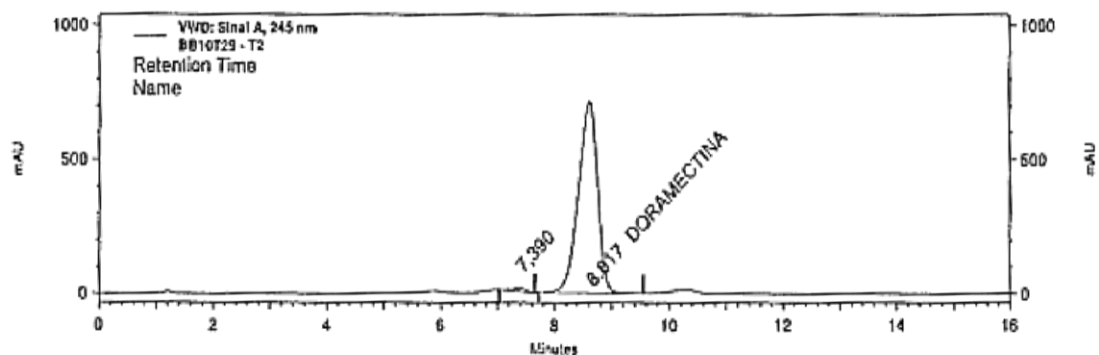


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,39			2975200	1,04	0,000
2	8,61	DORAMECTINA	0,89168	282862651	98,96	86,403
<b>Totals</b>				285837851	100,00	86,403

Figura 74: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura - 20°C.



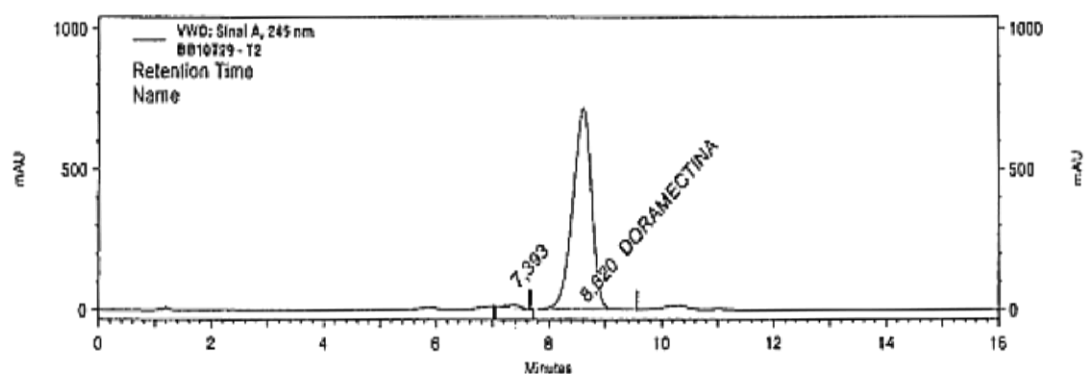
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,39			2973348	1,05	0,000
2	8,62	DORAMECTINA	0,87994	279137161	98,95	85,931

<b>Totals</b>				282110509	100,00	85,931
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 75: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura - 20°C.



**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,39			2964523	1,05	0,000
2	8,62	DORAMECTINA	0,87920	278902263	98,95	85,859

<b>Totals</b>				281866786	100,00	85,859
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 76: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura - 20°C.

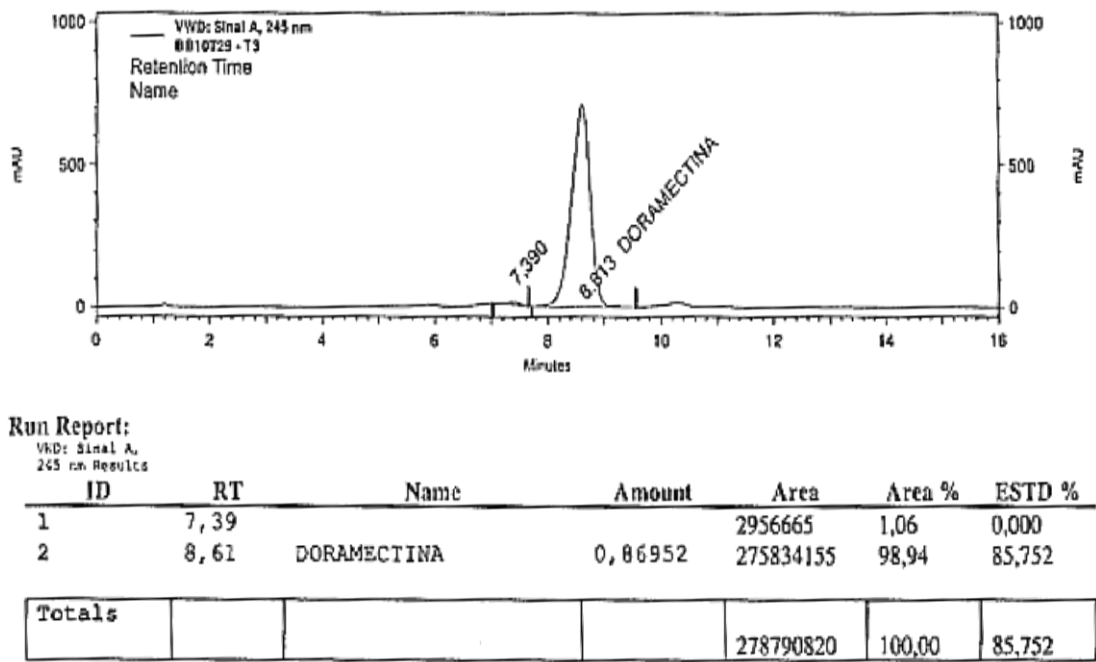


Figura 77: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura - 20°C.

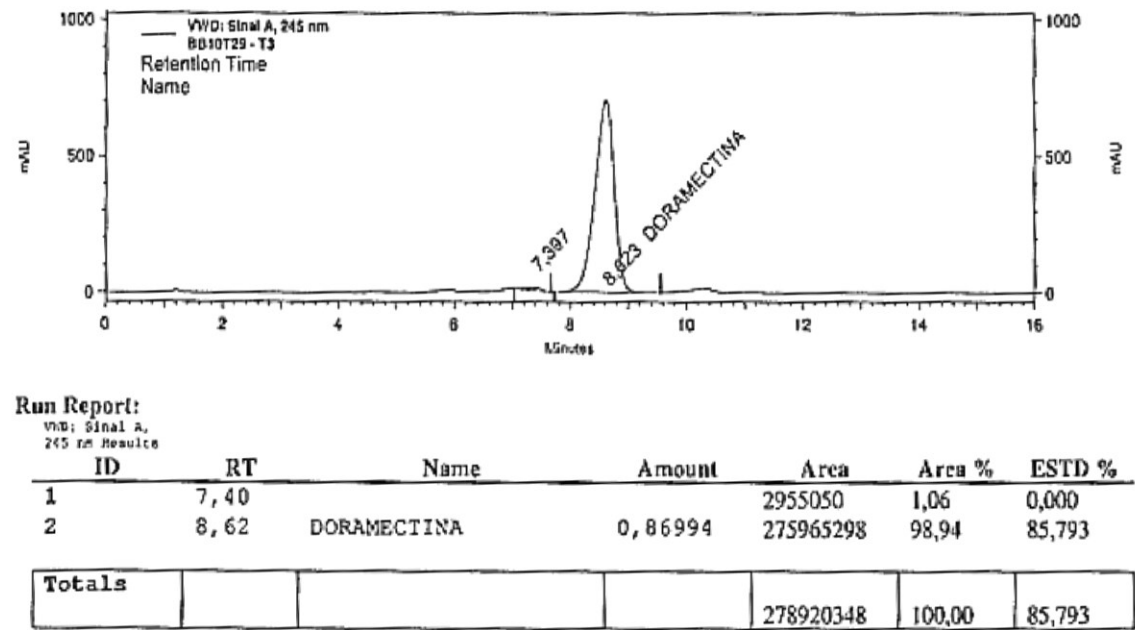


Figura 78: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

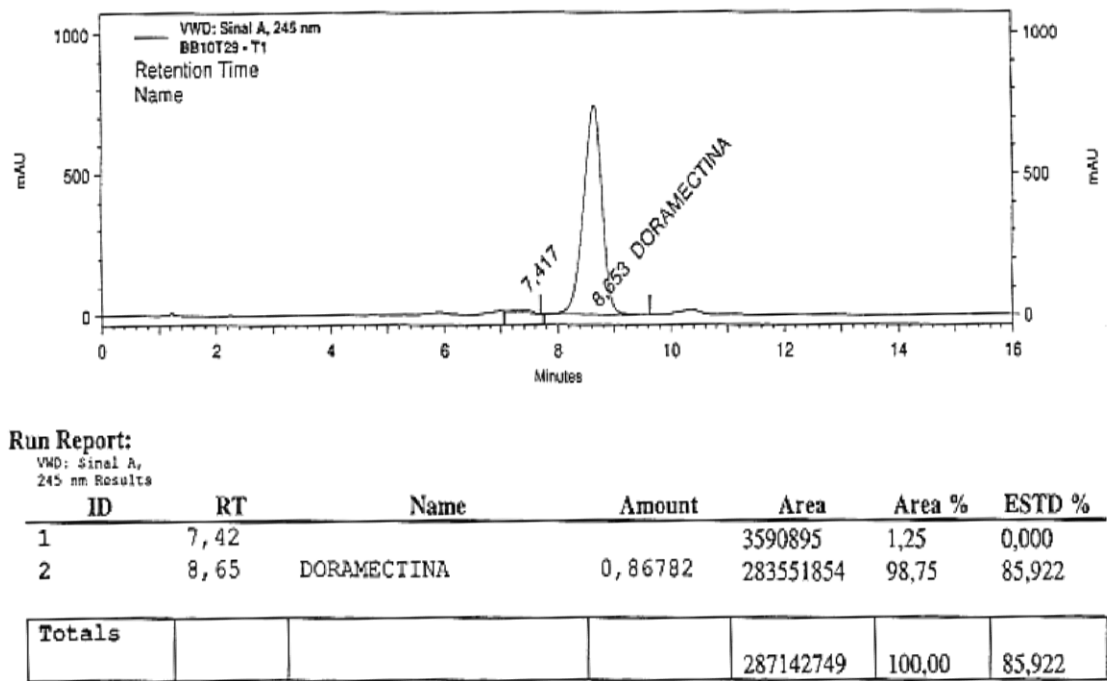


Figura 79: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

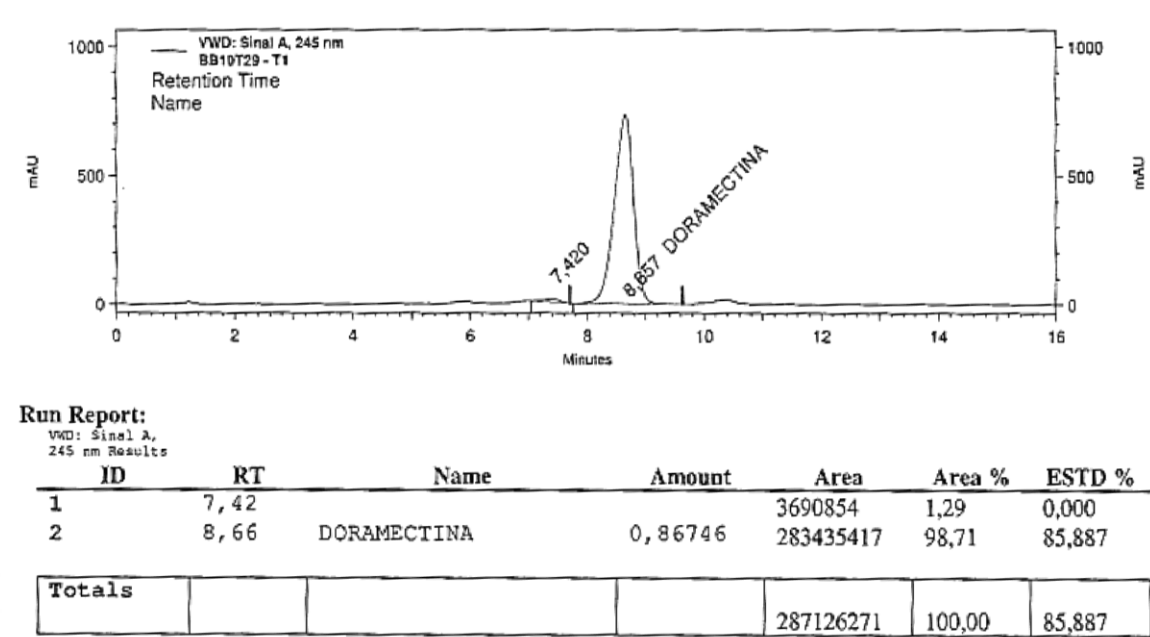


Figura 80: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

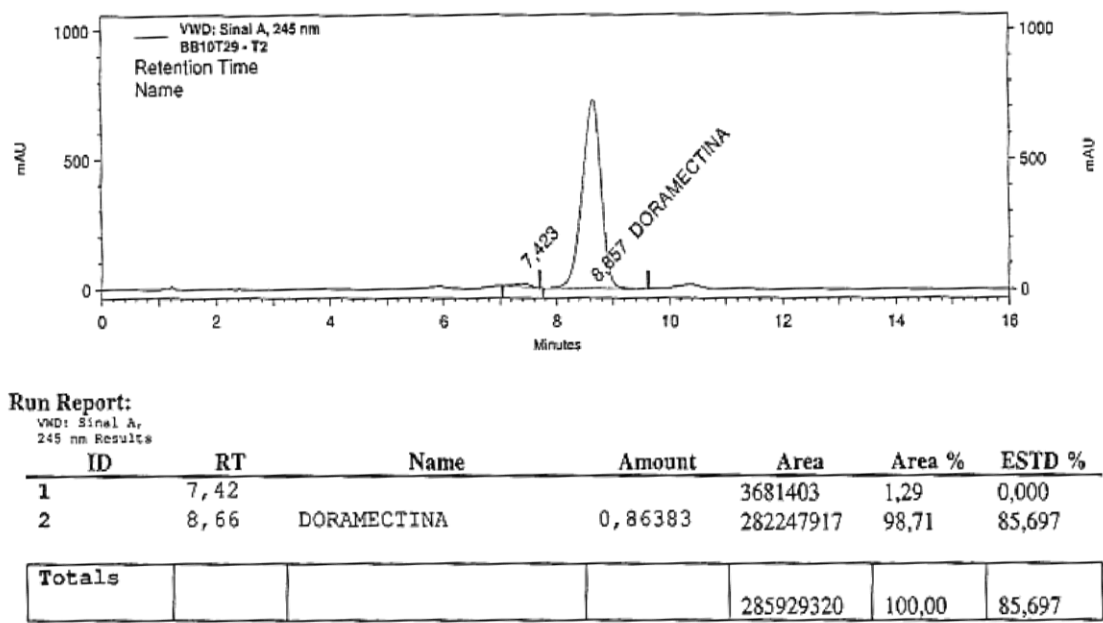


Figura 81: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.

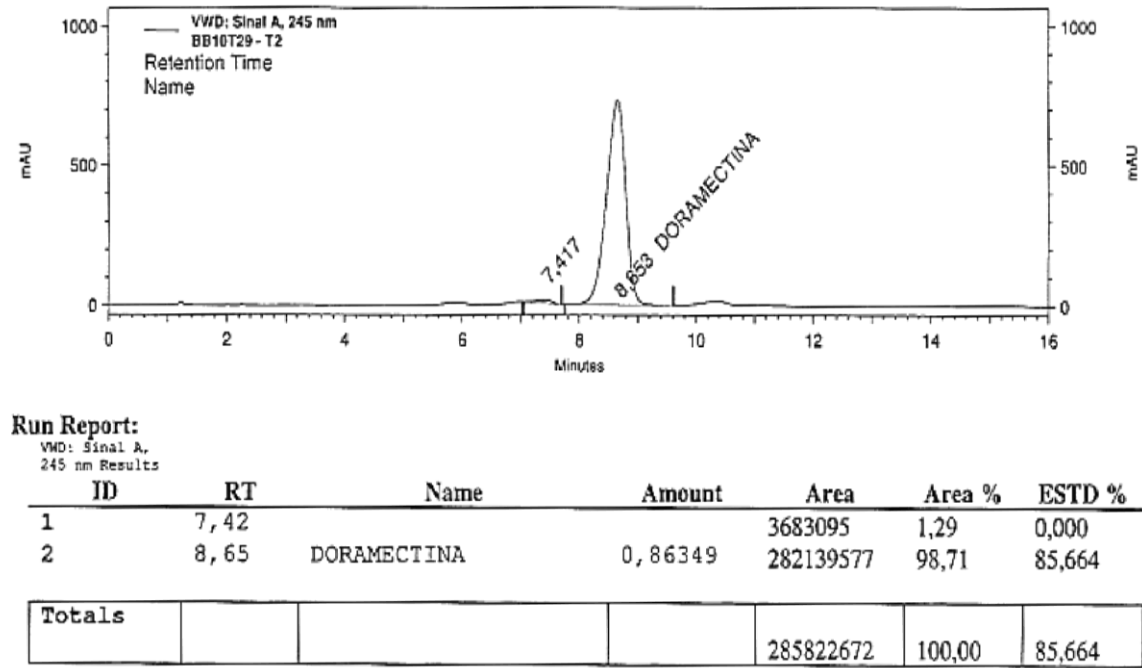
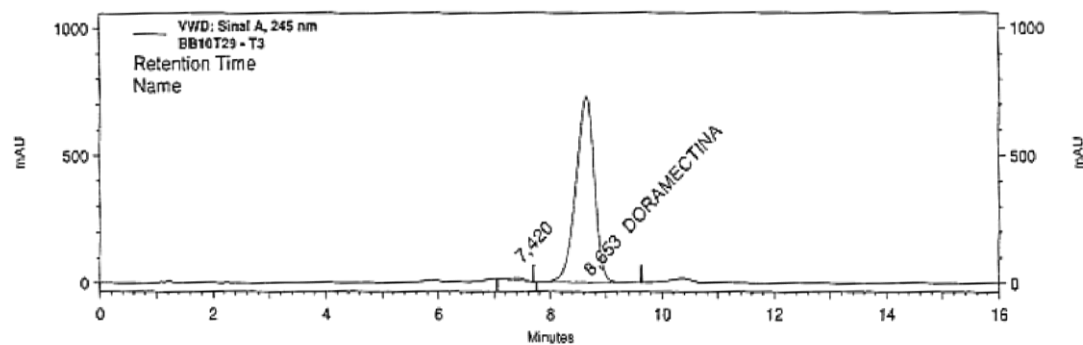


Figura 82: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 4°C.

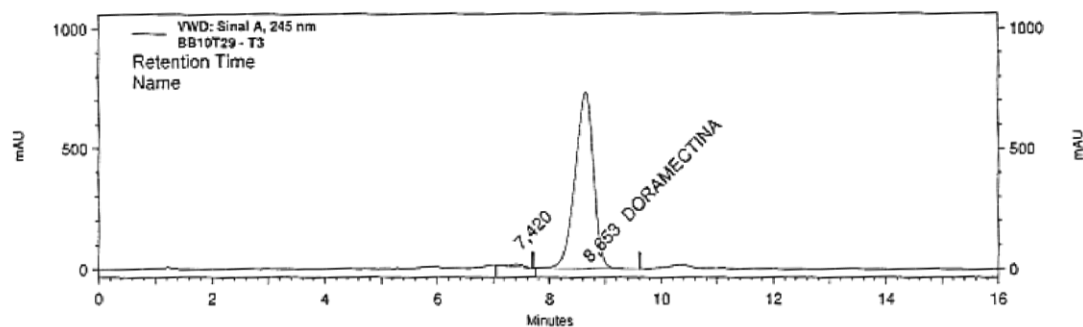


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3572080	1,25	0,000
2	8,65	DORAMECTINA	0,86119	281387780	98,75	86,119
<b>Totals</b>				284959860	100,00	86,119

Figura 83: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 4°C.



**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3603950	1,26	0,000
2	8,65	DORAMECTINA	0,86173	281562002	98,74	86,173
<b>Totals</b>				285165952	100,00	86,173



Figura 84: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

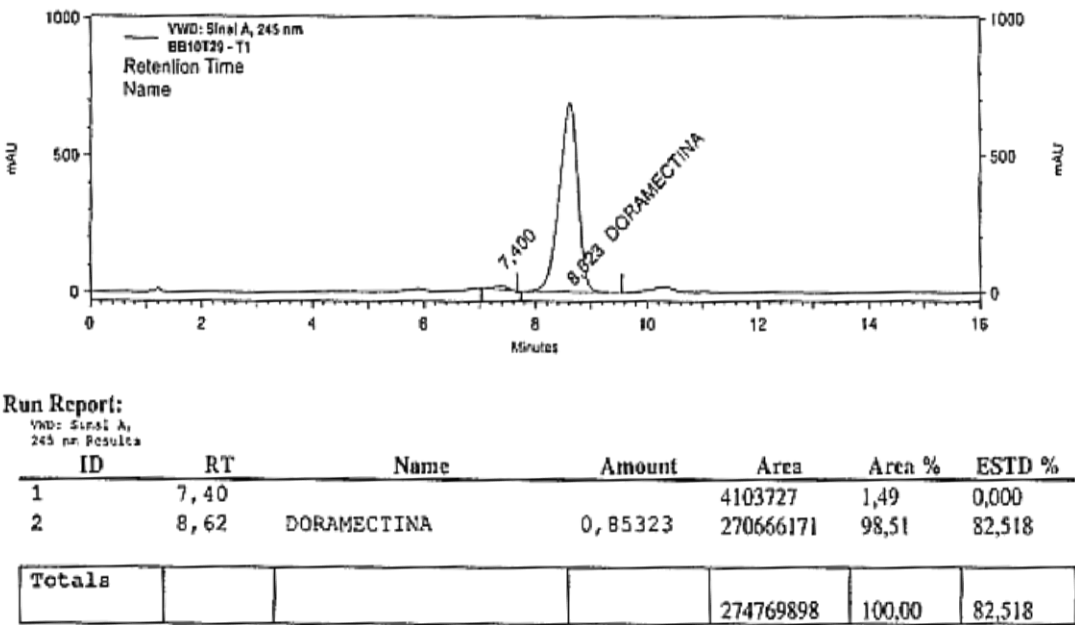


Figura 85: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

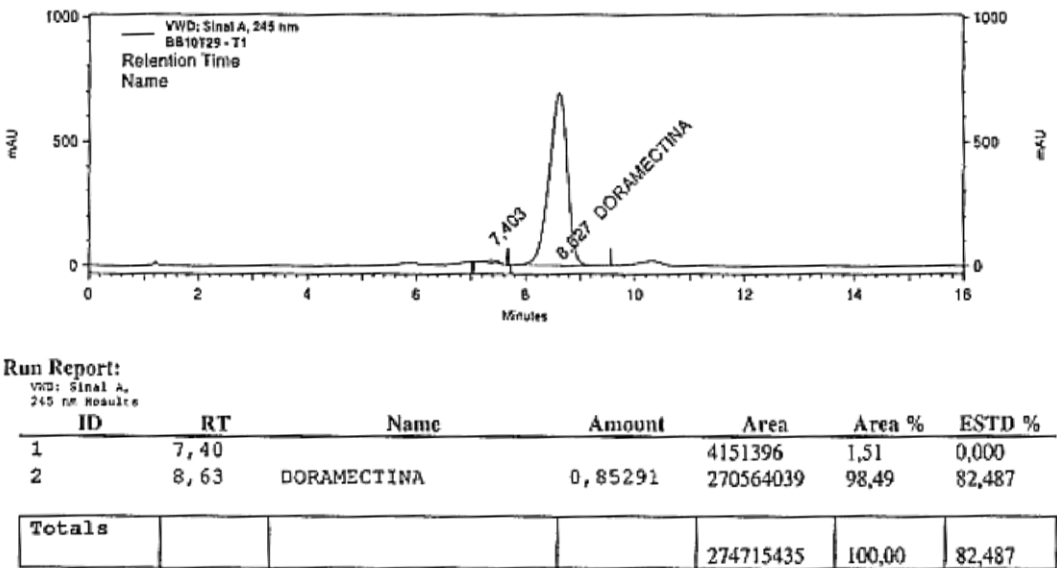
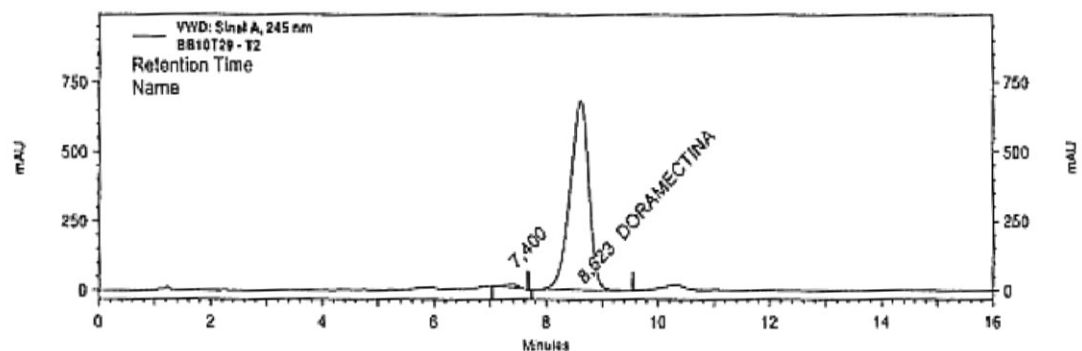


Figura 86: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

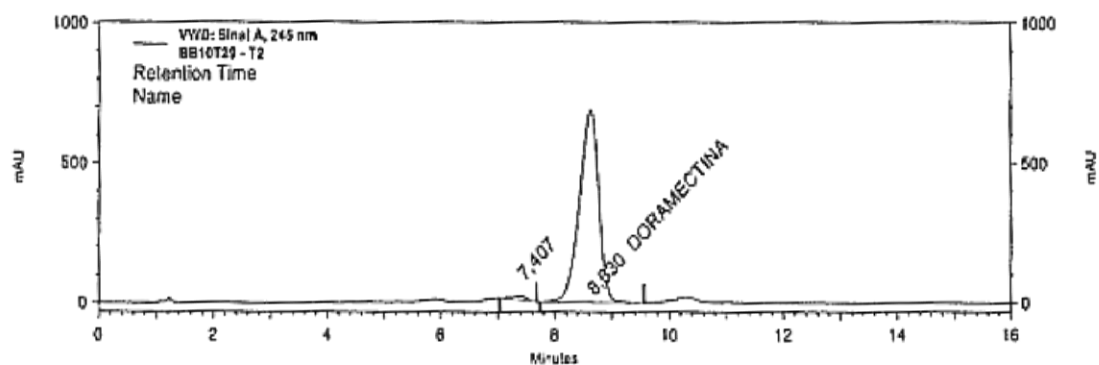


**Run Report:**

VWD: Sinal A, 245 nm  
BB10T29 - T2

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,40			4024511	1,47	0,000
2	8,62	DORAMECTINA	0,84985	269593454	98,53	82,191
<b>Totals</b>				273617965	100,00	82,191

Figura 87: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

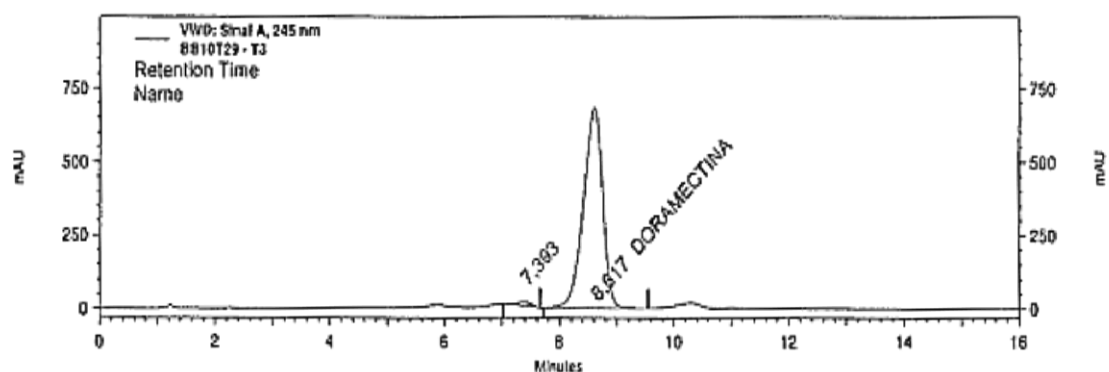


**Run Report:**

VWD: Sinal A, 245 nm  
BB10T29 - T2

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,41			4161628	1,52	0,000
2	8,63	DORAMECTINA	0,85053	269810216	98,48	82,257
<b>Totals</b>				273971844	100,00	82,257

Figura 88: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 25°C.

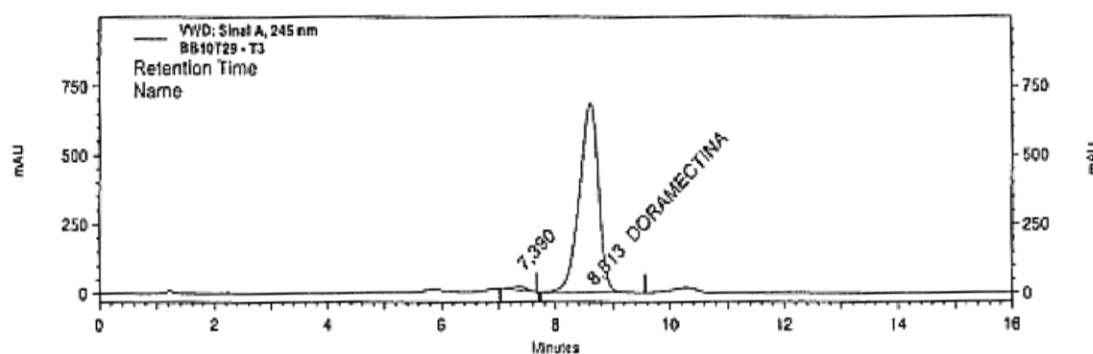


**Run Report:**

VWD: Sinel A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,39			4035708	1,48	0,000
2	8,62	DORAMECTINA	0,84461	267931149	98,52	83,131
<b>Totals</b>				271966857	100,00	83,131

Figura 89: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 25°C.

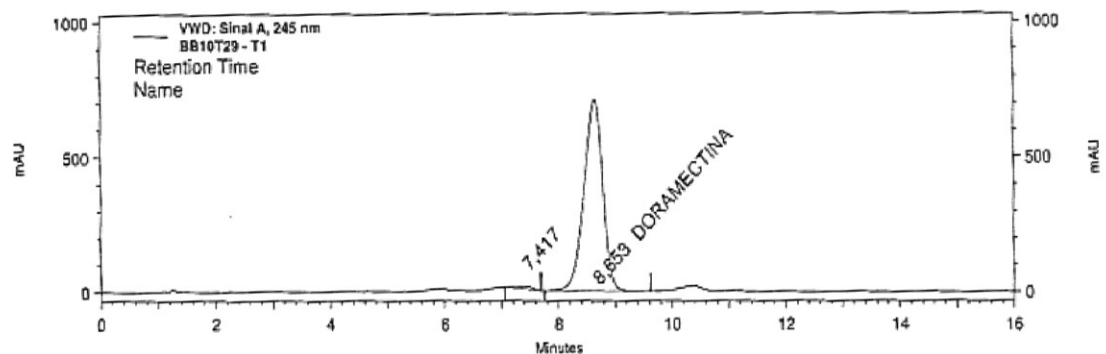


**Run Report:**

VWD: Sinel A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,39			4022232	1,48	0,000
2	8,61	DORAMECTINA	0,84470	267960523	98,52	83,140
<b>Totals</b>				271982755	100,00	83,140

Figura 90: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.



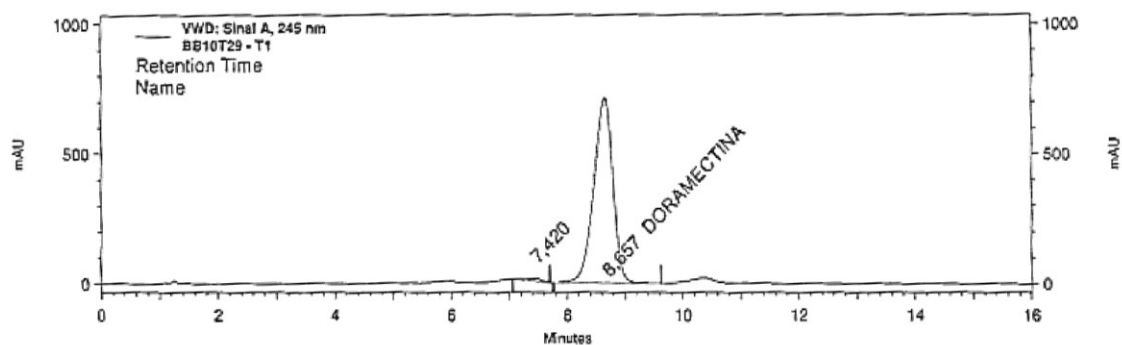
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3614433	1,30	0,000
2	8,65	DORAMECTINA	0,84142	274928445	98,70	83,475

<b>Totals</b>				278542878	100,00	83,475
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 91: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.



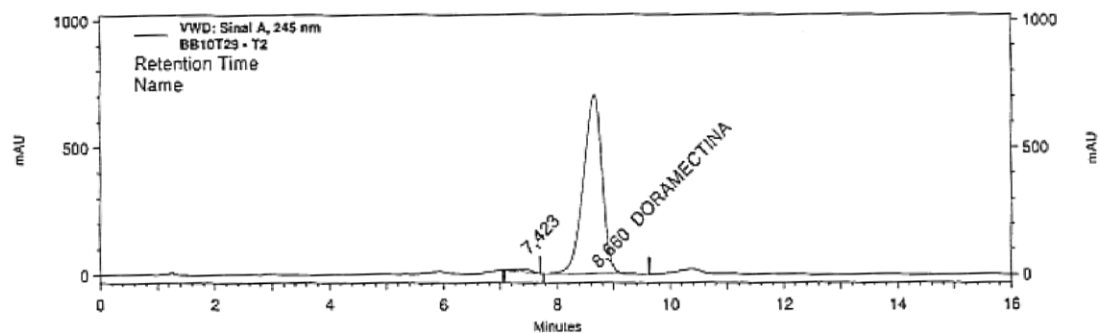
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3628912	1,30	0,000
2	8,66	DORAMECTINA	0,84286	275396576	98,70	83,617

<b>Totals</b>				279025488	100,00	83,617
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 92: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

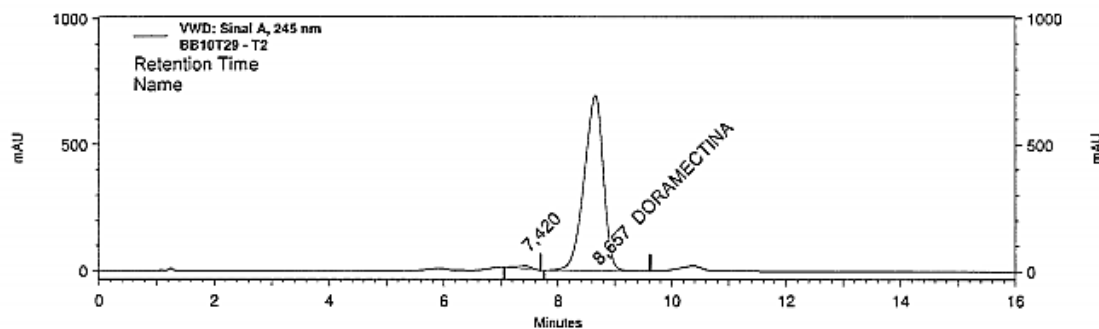


**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3521914	1,28	0,000
2	8,66	DORAMECTINA	0,83177	271772715	98,72	82,516
<b>Totals</b>				275294629	100,00	82,516

Figura 93: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.



**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3483898	1,27	0,000
2	8,66	DORAMECTINA	0,83153	271695479	98,73	82,493
<b>Totals</b>				275179377	100,00	82,493

Figura 94: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 40°C.

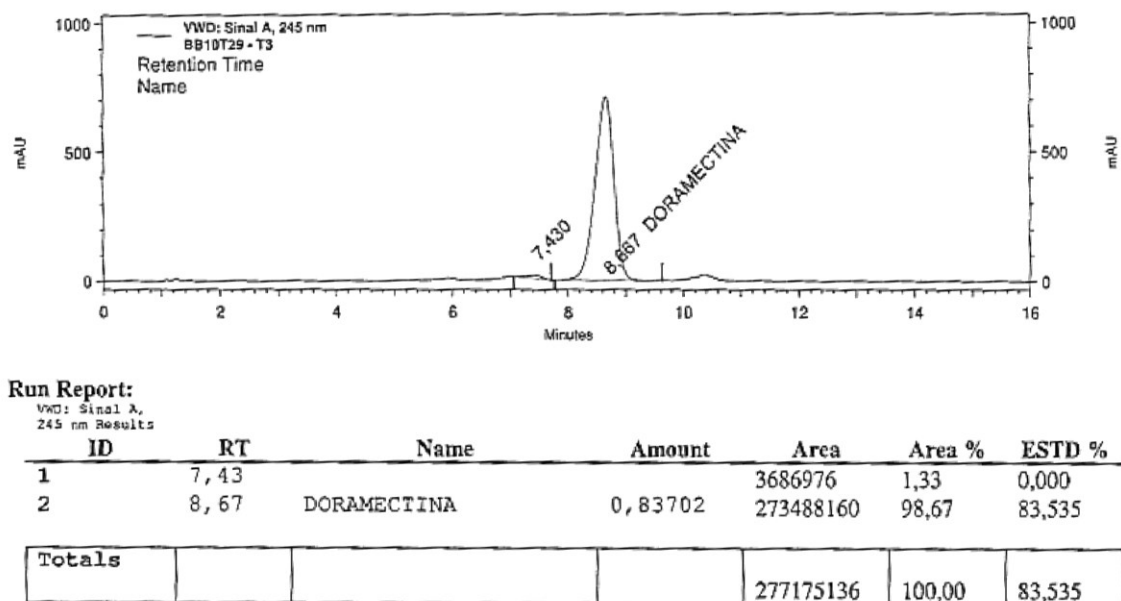


Figura 95: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 40°C.

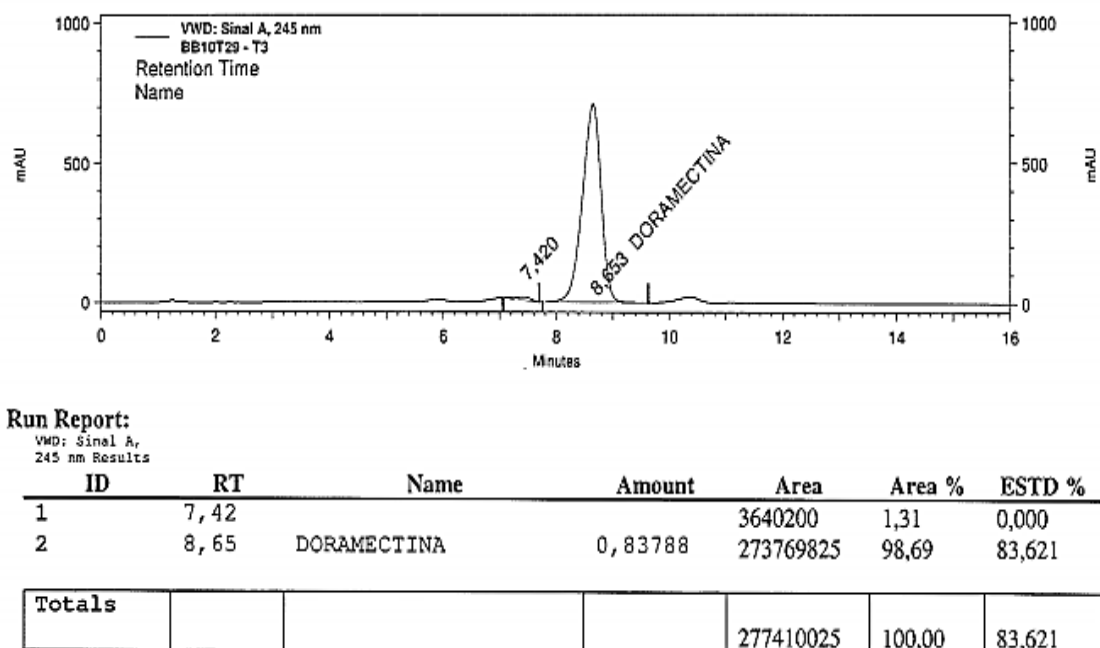
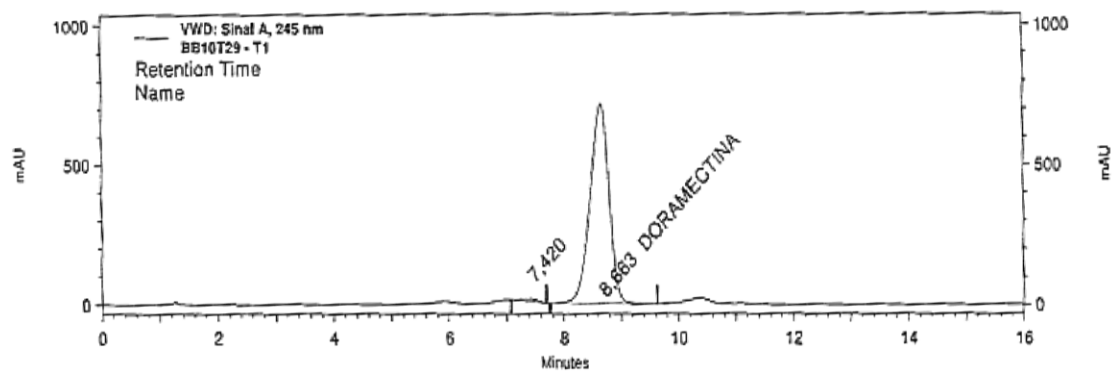


Figura 96: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.



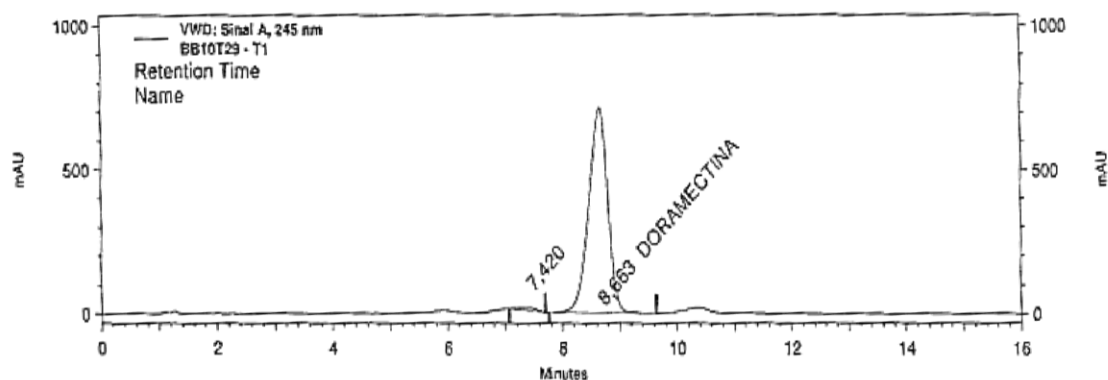
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3038007	1,09	0,000
2	8,66	DORAMECTINA	0,84691	276719926	98,91	83,521

<b>Totals</b>				279757933	100,00	83,521
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 97: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 1 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.



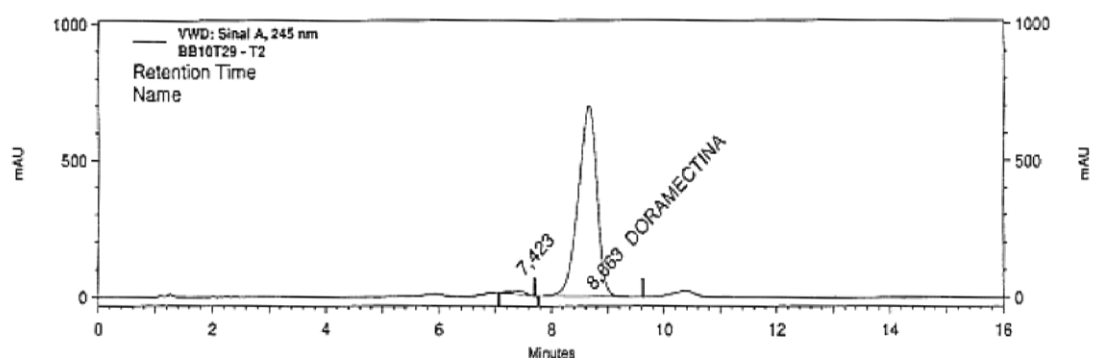
**Run Report:**

VWD: Sinal A,  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3103200	1,11	0,000
2	8,66	DORAMECTINA	0,84589	276387470	98,89	83,421

<b>Totals</b>				279490670	100,00	83,421
---------------	--	--	--	-----------	--------	--------

Figura 98: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.

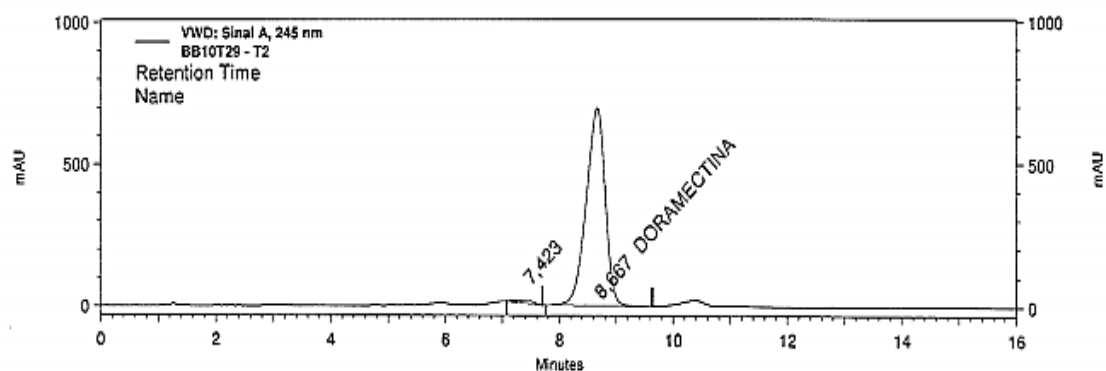


**Run Report:**

VWD: Sinal A, 245 nm  
BB10T29 - T2  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3137918	1,15	0,000
2	8,66	DORAMECTINA	0,82703	270226060	98,85	82,210
<b>Totals</b>				273363978	100,00	82,210

Figura 99: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 2 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.



**Run Report:**

VWD: Sinal A, 245 nm  
BB10T29 - T2  
245 nm Results

ID	RT	Name	Amount	Area	Area %	ESTD %
1	7,42			3058079	1,12	0,000
2	8,67	DORAMECTINA	0,82866	270756379	98,88	82,371
<b>Totals</b>				273814458	100,00	82,371



Figura 100: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 1 de 2) Temperatura 50°C.

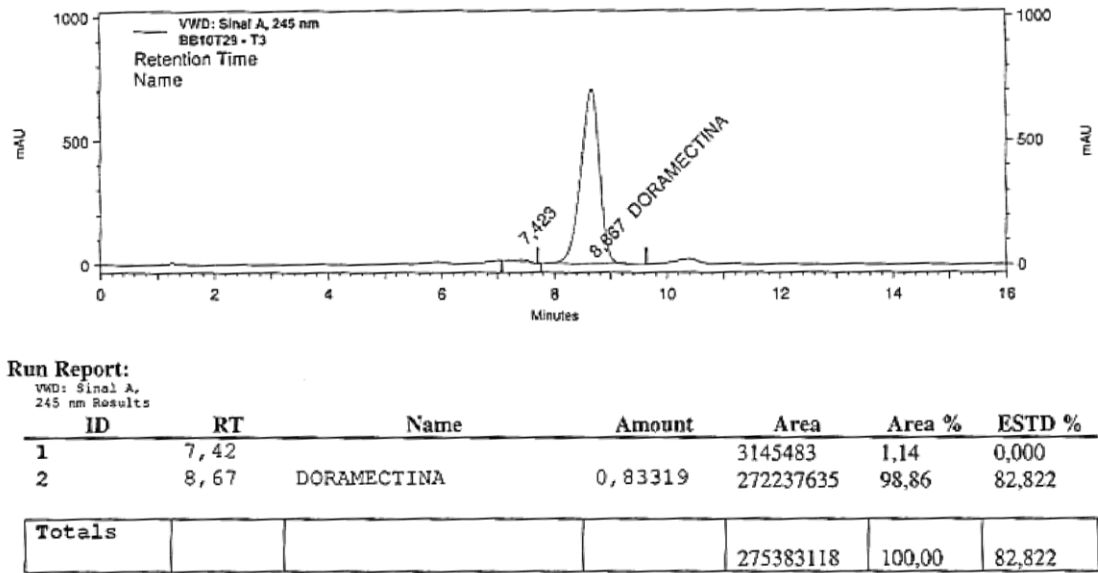


Figura 101: Cromatograma amostra de doramectina após duas semanas, pesada 3 (tomada 2 de 2) Temperatura 50°C.

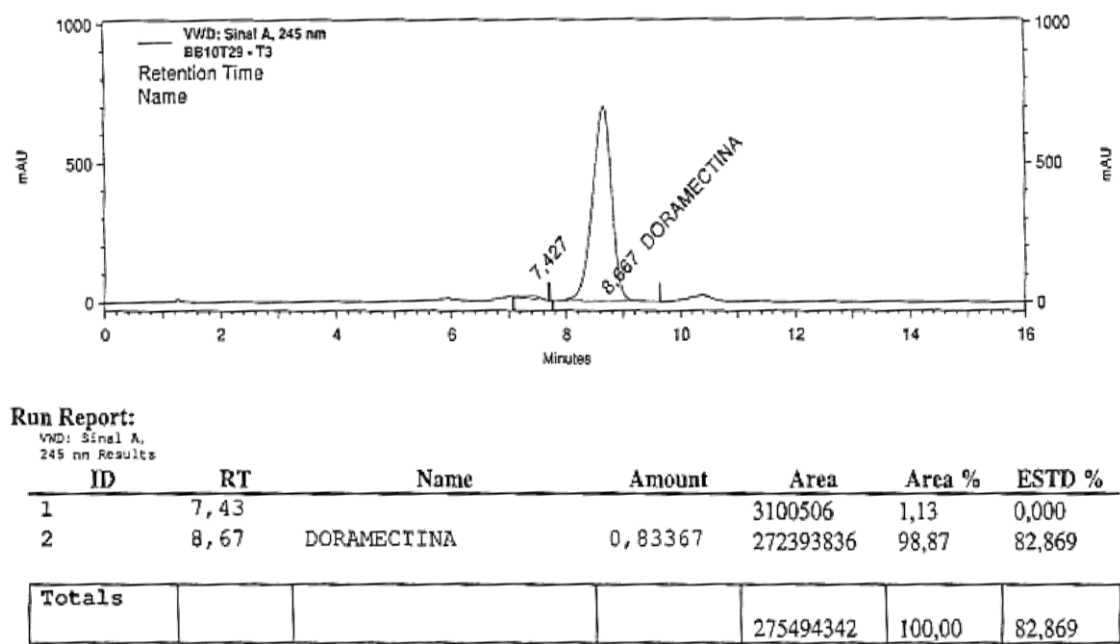


Figura 102: Cromatograma solução controle padrão 1 de doramectina após duas semanas.

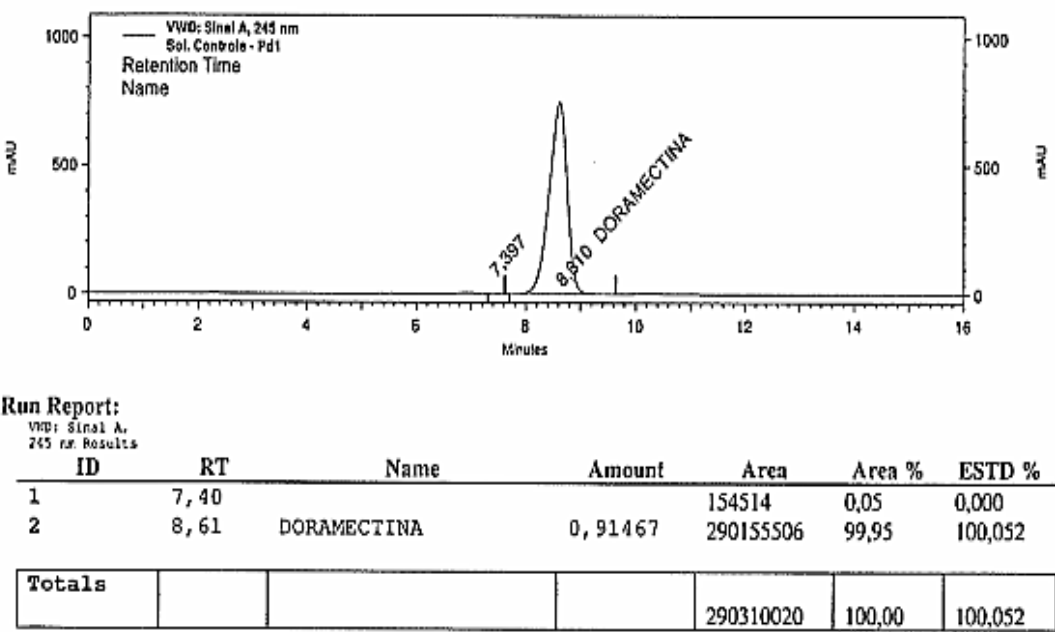


Figura 103: Cromatograma branco após duas semanas.

